

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



**CLUSTERS DE SINTOMAS EM DOENTES
ONCOLÓGICOS**

Pedro Miguel Coelho Barata

MESTRADO EM CUIDADOS PALIATIVOS

2015

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 26 de Maio de 2015.

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



**CLUSTERS DE SINTOMAS EM DOENTES
ONCOLÓGICOS**

Pedro Miguel Coelho Barata

Mestrado em Cuidados Paliativos
Dissertação Orientada pelo Prof. Doutor António Barbosa
e pelo Prof. Doutor Peter Lawlor

2015

Não é preciso entrar para a história para fazer um mundo melhor.

Mohandas Karamchand Gandhi

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, Prof. Doutor António Barbosa e Prof. Doutor Peter Lawlor, pelo grande apoio, disponibilidade e amizade durante todo este percurso.

Ao Dr. Paulo Pina, pelas valiosas conversas e troca de impressões, que deram origem ao primeiro esboço deste estudo.

Aos meus colegas de mestrado e de trabalho, pelas dicas, impressões e comentários que se revelaram preciosos neste percurso.

Aos médicos, enfermeiras e auxiliares do serviço de Oncologia Médica do CHLC, pela ajuda na organização e gestão do serviço para que este estudo pudesse ser realizado. Em particular, quero deixar uma palavra especial à minha tutora de formação Dra. Maria Paula Custódio, pela amizade, ensinamentos e sabedoria com que sabe equilibrar o tratamento oncológico com o tratamento de suporte que oferece a todos os doentes, sem excepção.

Aos meus pais e irmão, que sempre me apoiaram e incentivaram. À minha mulher, por ter estado sempre ao meu lado, pelo seu apoio e paciência.

Por fim agradeço a todos doentes que contactámos e aceitaram participar no estudo, pela sua disponibilidade e espírito de ajuda sem limites, que demonstraram num momento tão delicado das suas vidas.

A todos, muito obrigado.

Resumo

Introdução

Os doentes com cancro têm múltiplos sintomas que ocorrem frequentemente em clusters, com impacto na sua qualidade de vida. No entanto, escasseiam os estudos sobre este tópico em doentes com cancro avançado (DCA) sem tratamento oncológico.

Este estudo tem como objetivos estimar a prevalência dos sintomas concomitantes no momento de referência destes doentes aos Cuidados Paliativos e identificar clusters de sintomas neste contexto.

Métodos

É um estudo prospectivo, observacional e transversal. A amostra é constituída pelos DCA, consecutivamente referenciados à Equipa de Cuidados Paliativos do CHLC, no período de 16 meses. No momento da referência, os pacientes foram convidados a classificar 9 sintomas pelo Sistema Revisto de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS-r) (escala 0-10) e 10 outros sintomas, usando uma escala de Likert (1-5). Os sintomas classificados > 2 na ESAS-r ou > 1 na escala de Likert foram considerados significativos. A análise de factor principal foi utilizada para realizar a análise factorial exploratória (AFE). Os sintomas com factor de carga $> 0,4$ e significado clínico foram considerados significativos.

Resultados

Foram incluídos 200 DCA com tumores sólidos, com uma mediana de idades de 70 anos (limites, 37-94), 58% do sexo masculino. O intervalo de tempo mediano entre o último tratamento activo e o momento de inclusão foi de 42 dias (limites, 0-1427). O cansaço (88%, IC 95%: 83-93), falta de bem-estar (84%, IC 95% 79-89) e boca seca (82%, IC 95% 77-87) foram os sintomas mais frequentes; os vômitos (24%, IC 95% 18-30) e soluços (19%; IC 95%

14-25) foram os menos comuns. O resultado do teste Kaiser-Meyer-Olkin foi de 0.68, o que reflete uma amostra adequada. Foram identificados quatro clusters: gastro-intestinal, perturbação do sono, desconforto oral, e neuro-psicológico. O intervalo de tempo mediano entre o momento de inclusão no estudo e data de morte foi de 1.3 meses (IC 95%, 0.9-1.7). Os clusters desconforto oral ($p=0.008$) e neuro-psicológico ($p=0.01$) foram associados a um pior prognóstico.

Conclusões

Quatro clusters de sintomas estão presentes no final de vida dos DCA. São necessários mais estudos para determinar a consistência dos clusters de sintomas ao longo do tempo.

Palavras-chave

Cancro avançado, tumores sólidos, clusters de sintomas, cuidados paliativos, sobrevivência

Abstract

Introduction

Cancer patients have been reported to experience clustered symptoms that cumulatively concur to impact on the quality of life. However, there is a paucity of such studies in advanced cancer patients (ACPs) who are not receiving chemo- or radiotherapy.

This project aims to estimate the prevalence rate at referral of concurrent symptoms in ACPs and to identify clusters of symptoms.

Methods

A systematic sample of consecutive ACPs without chemo/radiotherapy, referred to a Tertiary Palliative Care Outpatient Clinic over 16 months, was enrolled on a cross-sectional cohort study. At their first consultation (T0), patients were asked to classify 9 symptoms by the revised Edmonton Symptom Assessment System (ESAS-r) (0-10 scale) and 10 other symptom intensity scores using a Likert scale (1-5). Symptoms rated > 2 on ESAS-r or > 1 on Likert scale were considered significant. Principal factor analysis was used for exploratory factor analysis (EFA). To facilitate comparison with similar studies, 4 factors were chosen a priori, further, other symptoms with factor loadings > 0.4 having a clinically meaningful interpretation were considered.

Results

Two hundred ACPs with solid tumors were included, with median (range) age of 70 (37-94), 58% were male. Median time from last active treatment to study inclusion was 42 days (range, 0-1427). Tiredness (88%, 95% CI 83-93), lack of well-being (84%, 95% CI 79-89) and dry mouth (82%, 95% CI 77-87) were the most frequent symptoms; vomiting (24%, 95% CI 18-30) and hiccups (19%, 95% CI 14-25) were less common. The Kaiser-Meyer-Olkin statistic was 0.68, reflecting adequate sampling. Four clusters were identified: gastro-intestinal, sleep

disturbance, oral discomfort, and neuro-psychological. Median time from study inclusion to death was 1.3 month (IC 95%, 0.9-1.7). The clusters oral discomfort ($p=0.008$) and neuro-psychological ($p=0.01$) were associated with short survival.

Conclusion

Clusters of clinically meaningful symptoms occur in ACPs. Further research is needed to establish their consistency and to assess their association with either severity or survival.

Key-words

Advanced cancer, solid tumors, symptom clusters, palliative care, survival

Índice

Índice	1
Índice de Figuras.....	3
Índice de Gráficos	3
Índice de Tabelas	4
Abreviaturas e Siglas	5
Preâmbulo.....	6
Introdução	7
Cuidados Paliativos	7
Sintomas em Cuidados Paliativos.....	8
Demência, delirium e classificação de sintomas	12
Mini-Mental State Examination (MMSE)	14
Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ).....	14
Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)	15
Delirium Rating Scale (DRS)	16
Confusion Assessment Method (CAM)	16
Escalas de avaliação de sintomas	16
Validação de escalas.....	17
Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)	18
Módulo do Inventário de sintomas de M.D. Anderson (MISMD)	19
Sistema de avaliação de sintomas de Edmonton (ESAS-r)	20
Escala de Qualidade de Vida (QLQ-C30)	21
Clusters de sintomas em Oncologia	23
Análise estatística de identificação de clusters	25
Clusters de sintomas e prognóstico	26
Métodos.....	29
Características do estudo	30
Características do Hospital onde decorreu o estudo	30
Critérios de Inclusão:	31
Critérios de Exclusão:	31
Variáveis	32
Características dos Instrumentos usados.....	32
Plano de colheita de dados	36
Plano de análise de dados	36
Resultados.....	39
Características demográficas.....	39
Características sócio-familiares.....	40
Características dos tumores primários	42
Medicação	44
Resultado laboratorial (PCR).....	46
Prevalência dos sintomas.....	46
Clusters de sintomas	47
Sobrevivência	50

Tratamento oncológico	51
Marcador serológico PCR.....	52
Intensidade dos sintomas	53
Clusters de sintomas	57
Medicação	60
Discussão dos Resultados	61
Características demográficas.....	61
Características dos tumores primários	62
Sintomas – associação em clusters.....	64
Cluster gastro-intestinal	65
Cluster desconforto oral	65
Cluster neuro-psicológico	66
Cluster padrão de sono	67
Medicação	68
Corticoesteróides.....	68
Benzodiazepinas	69
Neurolépticos	70
Analgésicos	70
Laxantes	71
Anti-eméticos	72
Sintomas, CS e sobrevivência	72
Limitações do estudo	74
Conclusões	76
Referências bibliográficas	79
Anexos	88
Anexo 1: Documento de aprovação do projecto na Comissão de Ética doCHLN, EPE.....	89
Anexo 2: Documento de aprovação do projecto na Comissão de Ética do CHLC, EPE	90
Anexo 3: Consentimento informado para participação no estudo de investigação	91
Anexo 4: Escala SPMSQP aplicada no momento da inclusão	92
Anexo 5: Método Confusão Mental (CAM) aplicada no momento da inclusão.....	93
Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 1	94
Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 2	95
Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 3	96

Índice de Figuras

Figura 1: Escala MSAS.....	18
Figura 2: Escala MDASI, parte I.....	19
Figura 3: Escala MDASI, parte II.....	20
Figura 4: Escala ESAS-r em português.....	21
Figura 5: Escala QLQ-C30 validada em português – página 1.....	22
Figura 6: Escala da EORTC QLQ-C30 validada em português – página 2.....	23
Figura 7: Processo de inclusão da população em estudo.....	39

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição da população por grupos etários.....	39
Gráfico 2: Distribuição da população pelo agregado familiar.....	40
Gráfico 3: Distribuição da população pelo estado civil.....	40
Gráfico 4: Distribuição da população pelo nível de escolaridade.....	40
Gráfico 5: Distribuição da população pelo tipo de cuidador principal.....	40
Gráfico 6: Performance status da população em estudo, aquando do questionário.....	41
Gráfico 7: Distribuição da população pelo local do questionário, por sexo.....	41
Gráfico 8: Causas de internamento dos doentes incluídos no estudo.....	42
Gráfico 9: Distribuição dos tumores primários, por sexo.....	43
Gráfico 10: Distribuição da população por local de metastização.....	43
Gráfico 11: Medicação prescrita no momento de inclusão no estudo.....	44
Gráfico 12: DEMD dos doentes com prescrição de analgesia opióide.....	45
Gráfico 13: Nível sérico da PCR dos doentes em estudo.....	46
Gráfico 14: Prevalência dos sintomas em estudo.....	47
Gráfico 15: Curva de sobrevivência da coorte após inclusão no estudo.....	50
Gráfico 16: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao PS.....	51
Gráfico 17: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao local do questionário.....	51
Gráfico 18: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao tratamento oncológico prévio.....	52
Gráfico 19: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao nível de PCR no soro.....	52
Gráfico 20: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dor.....	53
Gráfico 21: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade das náuseas.....	53
Gráfico 22: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da falta de apetite.....	53
Gráfico 23: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dispneia.....	53
Gráfico 24: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade dos vômitos.....	54
Gráfico 25: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da ansiedade.....	54
Gráfico 26: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade dos soluços.....	54
Gráfico 27: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da disfagia.....	54
Gráfico 28: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da sudorese.....	54
Gráfico 29: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade das insónias.....	54

Gráfico 30: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dificuldade em dormir	55
Gráfico 31: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da perda de memória	55
Gráfico 32: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade do cansaço	56
Gráfico 33: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade do nível de bem/estar	56
Gráfico 34: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da sonolência	56
Gráfico 35: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da boca seca	56
Gráfico 36: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da depressão	56
Gráfico 37: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da perda de peso	56
Gráfico 38: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da obstipação	57
Gráfico 39: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster neuro-psicológico	57
Gráfico 40: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster desconforto oral	57
Gráfico 41: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster gastro-intestinal	58
Gráfico 42: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster padrão de sono	58
Gráfico 43: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao número de clusters presente....	59
Gráfico 44: Curvas de sobrevivência da coorte em relação presença de analgesia opióide.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 1: Clusters de sintomas identificados, com a sua respectiva composição	25
Tabela 2: Variáveis em estudo.....	32
Tabela 3: ECOG Performance status, por graus de gravidade.....	33
Tabela 4: Tabela de conversão de analgesia opióides em DEMD.....	35
Tabela 5: Medicação prescrita aquando da inclusão no estudo	45
Tabela 6: Análise factorial dos sintomas (factor carga > 0.4).....	48
Tabela 7: Clusters de sintomas identificados no presente estudo, com respectiva composição por sintomas	49
Tabela 8: Distribuição dos CS identificados, de acordo com os factores idade, sexo, ECOG PS e tumor primário	50
Tabela 9: Tempo mediana de sobrevivência de acordo com a intensidade dos sintomas cansaço, falta de bem-estar, depressão, sonolência, boca seca, obstipação e perda de peso	55
Tabela 10: Estimativa de sobrevivência de acordo com o numero de clusters presentes na população em estudo	59
Tabela 11: Estimativa de sobrevivência da população de acordo com o tratamento oncológico prévio.....	60

Abreviaturas e Siglas

AINES Anti-inflamatórios não esteróides

CHLC Centro Hospitalar de Lisboa Central

CHLN Centro Hospitalar de Lisboa Norte

CP Cuidados Paliativos

CS Clusters de sintomas

DEMD Dose equivalente em morfina diária

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (sigla internacional)

EORTC Organização Europeia para Investigação e Tratamento do Cancro (sigla internacional)

EUA Estados Unidos da América

FML Faculdade de Medicina de Lisboa

HSAC Hospital Santo António dos Capuchos

IC Intervalo de confiança

ILP intervalo livre de progressão

n.s. Sem significado

OMS Organização Mundial de Saúde

PCR Proteína C reactiva

PRO Resultados reportados pelos doentes

QdV Qualidade de vida

SG Sobrevivência global

SPSS Statistical Package for Social Sciences (sigla internacional)

Preâmbulo

Este estudo iniciou-se em Outubro de 2012 e decorreu até Dezembro de 2014, data em que foi submetido a Dissertação para candidatura ao grau de Mestre em Cuidados Paliativos, no âmbito do Curso de Mestrado em Cuidados Paliativos da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

São múltiplas as áreas de interesse investigacional em Cuidados Paliativos. De todas elas, optámos pelo estudo dos sintomas no doente oncológico. A elevada prevalência, a complexidade dos factores etiológicos e do seu adequado tratamento, bem como a relação que os diferentes sintomas podem apresentar entre si, motivaram o presente trabalho.

Partimos de um contexto teórico (Introdução) que justifica a oportunidade do estudo observacional prospectivo que se desenhou e pôs em prática no Centro Hospitalar de Lisboa Central - CHLC (Métodos). Ao longo de 18 meses, foram incluídos 200 doentes, dos quais apresentamos os principais resultados. Importa referir que, a análise interina dos primeiros dados, justificou o desenho de um segundo estudo (longitudinal, em 3 diferentes momentos) que abordamos com maior detalhe no capítulo de Discussão. Esperamos que a publicação do presente estudo contribua para o conhecimento científico dos clusters de sintomas em doentes oncológicos, a optimização da sua avaliação e tratamento.

Introdução

Cuidados Paliativos

Apesar de todos os progressos da Medicina na segunda metade do século XX, a longevidade crescente e o aumento das doenças crónicas conduziram a um aumento significativo do número de doentes que não se curam. O movimento moderno dos Cuidados Paliativos, iniciado em Inglaterra na década de 60, e posteriormente alargado ao Canadá, Estados Unidos e, mais recentemente, à restante Europa, teve o mérito de chamar a atenção para o sofrimento dos doentes incuráveis, para a falta de respostas por parte dos serviços de saúde e para a especificidade dos cuidados que teriam que ser dispensados a esta população.¹

Os cuidados paliativos definem-se como uma resposta activa aos problemas decorrentes da doença prolongada, incurável e progressiva, na tentativa de prevenir o sofrimento que ela gera e de proporcionar a máxima qualidade de vida possível a estes doentes e suas famílias. São cuidados de saúde activos, rigorosos, que combinam ciência e humanismo.²

Os doentes oncológicos enfrentam com um conjunto de problemas físicos, espirituais, emocionais e financeiros. Os Cuidados Paliativos corporizam o conhecimento que pode ajudar estes doentes, os seus familiares, e até mesmo os médicos de cuidados primários ou de outras especialidades médicas a lidar com os problemas relacionados com o cancro.³

O principal objetivo da palição é ajudar as pessoas a viverem tão bem quanto possível, mantendo o seu bem-estar físico e emocional melhor possível, apesar dos problemas complexos que possam surgir. Parte deste objetivo é alcançado através do controlo sintomático, através de uma avaliação, monitorização e tratamento apropriados e tão eficazes quanto possível.^{2,3}

Sintomas em Cuidados Paliativos

A qualidade de vida (QdV) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma construção multidimensional que inclui a percepção de factores físicos, psicológicos, sociais e outros.⁴ Os sintomas físicos e psicológicos, como resultado da sua doença, ou como resultado dos tratamentos para a doença, são componentes fundamentais da experiência global. Além disso, o fardo sintomático pode representar um enorme problema para os doentes, bem como para os seus cuidadores, pois podem ter efeitos deletérios sobre o estado funcional, emocional e QdV dos doentes.^{5,6}

Os doentes com cancro apresentam uma média de 11-13 sintomas concomitantemente.⁷⁻⁹ Os múltiplos sintomas decorrentes do cancro e do seu tratamento têm preocupado os clínicos desde sempre; o que conduziu a uma crescente necessidade de resolução eficaz. Em 1996, e pela primeira vez nas Sociedades Internacionais de Oncologia, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) passou a considerar a QdV como um objetivo secundário obrigatório dos estudos clínicos, que até aí consideravam apenas a sobrevivência global (SG) e intervalo livre de progressão (ILP) objectivos a atingir. Mais recentemente, um grupo de trabalho – Multi-symptom Task Force (ASCPRO, Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) - foi criado no sentido de elaborar recomendações para incluir a prevalência dos sintomas nos dados a obter nos ensaios clínicos a realizar em doentes oncológicos.¹⁰

Esta problemática tem sido abordada pelas Instituições e grupos de investigação em CP em Portugal. No quadro seguinte, estão resumidos os princípios gerais do controlo sintomático, publicados no Manual de CP:²

- Avaliar antes de tratar: determinar a causa ou causas dos sintomas;
- Explicar as causas dos sintomas e as medidas terapêuticas de forma clara e acessível ao doente e à família;
- Não esperar que o doente se queixe mas perguntar e observar de forma a antecipar, tanto quanto possível, o aparecimento dos sintomas;
- Adoptar uma estratégia terapêutica mista, com recurso a medidas farmacológicas e não farmacológicas.
- Estabelecer prazos para o cumprimento dos objetivos terapêuticos e adotar estratégias de prevenção de sintoma que possam surgir, como deixar medicação de resgate prescrita.
- Monitorizar os sintomas: utilizando instrumentos de medida standardizados e recorrendo a métodos de registo adequados;
- Reavaliar regularmente as medidas terapêuticas;
- Dar atenção ao detalhe: de forma a otimizar o controlo dos sintomas e a minimizar os efeitos secundários adversos das medidas terapêuticas instituídas.

Adaptado de: Manual de Cuidados Paliativos, 2ª edição

É por isso reconhecido que a informação sobre os sintomas deve ser um elemento necessário da investigação clínica. Como consequência, eventuais exacerbações sintomáticas podem ajudar a esclarecer o impacto do tratamento e melhorar a interpretação dos ensaios clínicos em Oncologia para médicos, doentes, e profissionais envolvidos na política de saúde.¹¹ Sabe-

se que, em cancro avançado, os tratamentos oncológicos têm uma capacidade limitada para controlar os sintomas e prolongar a sobrevivência, podendo ainda assim causar toxicidades graves. Por esta razão, a avaliação e controlo dos sintomas durante um período de exacerbação é crucial para a tomada de decisões e resultados terapêuticos.¹²

São vários os estudos que abordam a prevalência de diferentes sintomas em doentes oncológicos. Num estudo europeu, publicado em 2002, foram registado um total de 63 sintomas em 173 doentes consecutivamente referenciados ao Departamento de Cuidados Paliativos. A dor foi o sintoma mais prevalente (92%), seguida de astenia/cansaço (43%), anorexia (36%) e a depressão/tristeza num terço dos casos.¹³ Noutro estudo sobre prevalência de sintomas em 1000 doentes consecutivamente referenciados aos Cuidados Paliativos num hospital nos EUA (Cleveland Clinic), a dor foi igualmente o sintoma mais prevalente (84%), seguida de cansaço e a anorexia (66%), xerostomia (57%) e obstipação (42%).¹⁴

A prevalência destes sintomas não parece ter-se alterado muito ao longo do tempo. Num estudo de colaboração multicêntrico (Europa e EUA) publicado em 1996, foram registados como os sintomas mais prevalentes: a dor (57%), astenia (51%), caquexia (39%), anorexia (30%) seguidos pela obstipação (23%), náuseas (21%) e dispneia (19%), em 1640 doentes referenciados aos Cuidados Paliativos.¹⁵

Em resumo, em 40 a 80% dos casos, os sintomas mais prevalentes incluem: dor, falta de energia/astenia/cansaço, sonolência, dispneia, dificuldade em dormir ou sintomas indicativos de sofrimento psicológico.^{8,9} Para todos os sintomas, a proporção de doentes que reportou cada sintoma como moderado/grave/muito grave, ou frequente/muito frequente, foi maior que os restantes grupos de doentes.^{5,9} Curiosamente, quando os pacientes relatam os seus sintomas, os dados de prevalência e gravidade dos sintomas tendem a variar significativamente daqueles

registados por profissionais de saúde.¹⁶

A evolução dos sintomas ao longo do tempo tem sido também objecto de estudo por diferentes grupos. No maior estudo longitudinal publicado em 2011, pelo grupo canadiano de Ontário, Canadá, a evolução de 9 sintomas foi estudada ao longo dos últimos seis meses de vida de 10752 doentes com cancro avançado.¹⁷ No momento inicial, os sintomas mais prevalentes foram a astenia, falta de bem-estar, anorexia, dor, sonolência, dispneia, ansiedade, depressão e náuseas. A avaliação longitudinal permitiu separar os sintomas em 2 grupos. O primeiro (cansaço, sonolência, falta de apetite, dispneia e falta de bem-estar) mostra uma tendência de subida ligeira de frequência à medida que nos aproximamos do fim de vida; o segundo (ansiedade, depressão, náusea, dor) mantém-se relativamente estável ao longo do tempo.

A avaliação da prevalência de sintomas na última semana de vida foi objecto de um outro estudo. O grupo de Conill et al (1997)¹⁸ comparou a frequência de dezoito sintomas em 2 momentos: na primeira consulta do doente nos CP e na última semana de vida do doente. Em mais de metade dos casos, a segunda avaliação coincidiu com as últimas 48 horas de vida dos doentes. Em ambas as avaliações, os sintomas mais frequentes foram a astenia (77% *versus* 82%), anorexia (68% *versus* 80%) e xerostomia (61% *versus* 70%), com uma leve tendência de subida de frequência nos últimos dias. A obstipação (49% *versus* 55%), disfagia (28% *versus* 47%) e dispneia (40% *versus* 47%) aumentam de prevalência ao longo do tempo. Os restantes sintomas: dor (52% para 30%), ansiedade (51% *versus* 45%) e depressão (53% *versus* 39%.) diminuem de prevalência da primeira para a segunda avaliação.

Na tentativa de resumir a informação sobre prevalência de sintomas em doentes oncológicos, o grupo de Teunissen et al (2007)¹⁹ publicou uma revisão sistemática a partir de 50 estudos

(incluindo mais de 27000 doentes) publicados. Neste trabalho, os estudos foram agrupados em dois grupos, grupo 1 (44 estudos, 25074 doentes) composto por estudos gerais da prevalência de sintomas; e grupo 2 (6 estudos, 2219 doentes) que incluiu os estudos realizados uma ou duas semanas antes da morte dos doentes. Verificaram que a perda de peso e caquexia, eram significativamente mais frequentes no grupo 2 (86% versus 46%), enquanto que a dor, náusea e sintomas urinários ocorreram menos frequentemente (dor: 71% versus 45%; náusea: 31% versus 17%; sintomas urinários: 18% versus 6%).

No presente, é difícil tirar conclusões definitivas a partir de informação tão heterogénea. No entanto, parece ser uniforme a ideia de que a frequência dos sintomas se altera ao longo do tempo, muitos deles tornam-se menos evidentes, dando lugar a outros com maior expressão.

Demência, delirium e classificação de sintomas

Ao analisar os dados obtidos a partir de informação subjectiva como é a classificação de sintomas pelos doentes, importa ter presente que o *status* cognitivo, estado de consciência, contexto cultural, suporte familiar e estado de espírito/emocional do doente são factores que influenciam esses resultados.²⁰⁻²²

De todos os factores possíveis, explicamos em seguida de que forma a insuficiência cognitiva e perturbação da consciência assumem relevância na avaliação sintomática.

A demência é um processo degenerativo neuronal que aumenta com a idade.²³ Este síndrome clínico tem múltiplas causas, com a doença de Alzheimer, demência vascular, e demência de corpos de Levy correspondem, em conjunto, a cerca de 90% dos casos.²⁴

Ao longo do tempo, problemas cognitivos, funcionais, de comportamento e de comunicação vão tornando-se mais evidentes nesta população. Os doentes desenvolvem dificuldades em

memorizar, interpretar as sensações, e na expressão verbal, o que torna a avaliação dos sintomas mais muito mais difícil.²⁵⁻²⁷ Os doentes com demência tendem a desvalorizar os sintomas, como desconforto gastrointestinal, dor articular e alterações de visão, o que leva a uma atraso na no diagnóstico e tratamento de inúmeras condições médicas.²⁸ Como consequência, estes doentes têm incidências menores de cancro (muito provavelmente por subdiagnóstico), são diagnosticados em fases mais avançadas e com menor probabilidade de receber tratamento adequado.^{29,30} Dadas estas dificuldades na medição de resposta aos planos de tratamento, houve a necessidade de desenvolver ferramentas específicas para estes doentes, de que falamos em seguida.

O delirium ou confusão mental é definido como uma perturbação da consciência com uma alteração da cognição que se desenvolve num curto espaço de tempo, com flutuações durante o dia.³¹ Ocorrem alterações do nível de consciência, da atividade psicomotora, que pode estar aumentada ou diminuída, da atenção e do ciclo vigília-sono. É uma complicação muito frequente em doentes com cancro avançado, com uma prevalência estimada entre 28% e 42%, no momento de referenciação aos CP.³² O delirium é frequentemente multifactorial nestes doentes, cujas causas incluem doenças cerebrais primárias – acidente vascular cerebral, tumores, doenças sistémicas – infecção, insuficiência de órgão, alteração metabólica, efeitos tóxicos de medicamentos, abstinência de substâncias de abuso como o álcool.³³

perturba Como consequência desta ção mental, os doentes podem desenvolver flutuação cognitiva, alucinações e ilusões, alterações de outras percepções sensitivas, agitação psicomotora, alterações no ciclo vigília-sono e labilidade emocional.^{31,32} O delirium impede a comunicação dos doentes com os familiares e profissionais de saúde, num momento tão particular das suas vidas. A capacidade de reportar a intensidade e frequência dos

sintomas está por isso também comprometida, bem como a participação nas decisões terapêuticas e beneficiar de psicoterapia.^{32,34}

Os clínicos devem estar atentos ao diagnóstico diferencial do delirium, uma vez que confunde frequentemente com demência. Apesar das semelhanças clínicas, a evolução súbita e alteração do estado de consciência são elementos a favor do delirium.³⁵

A importância que estas duas patologias assumem na população oncológica, levou à necessidade de desenvolver instrumentos para a sua medição.

Para avaliar o estado cognitivo dos doentes, foram desenvolvidos vários instrumentos, que se utilizam com frequência na prática clínica em CP.²⁴ Incluem-se neste grupo o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e o *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ).³⁶⁻³⁸

Mini-Mental State Examination (MMSE)

A MMSE é talvez a escala mais conhecida e mais usada na prática clínica para avaliar a componente cognitiva dos doentes.³⁸ Esta escala pode ser aplicada por clínicos e investigadores com pouco treino, e requer cerca de 10 minutos a ser aplicada. A pontuação total varia entre 0 e 30, de acordo com as respostas nas componentes de orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem e construção visual. Considera-se o ponto de corte de 23/24 para uma alteração cognitiva significativa.³⁹ Todavia, apesar de muitas vezes confundida com um teste de diagnóstico, a MMSE é um teste de *screening* com uma sensibilidade modesta (0.79).⁴⁰

Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

Têm sido feitas muitas tentativas para construir testes breves que possam ser aplicados por pessoas com pouca experiência em doenças do foro mental.⁴¹ Neste aspecto, a SPMSQ tem

alguma vantagem, pois é constituída por 10 perguntas, em vez das 30 que compõem o MMSE. Qualquer clínico pode utilizar a SPMSQ e demora cerca de 3 a 4 minutos a ser respondida. Esta escala avalia a orientação, registo, memória e concentração e resultados inferiores a 6 na escala de 0 a 10 são positivos para demência. Martinez et al (2001)⁴² realizou a adaptação e a validação da SPMSQ numa população com 230 idosos (mais de 65 anos). Deste estudo resultou a adaptação do ponto de corte ao nível educacional dos entrevistados: > 2 erros para pessoas que sabem ler e escrever e de > 3 erros para baixo nível educacional ou analfabetos.⁴³ A sua brevidade e facilidade no seu uso tornaram esta escala muito popular como teste de *screening*.

Ambas as escalas estão validadas em português a partir de estudos com doentes brasileiros^{44,45}, existindo ainda, no caso da SPMSQ, uma versão portuguesa utilizada pelo Prof. Carlos Garcia na sua Tese de Doutoramento da FML.⁴¹

Existem também instrumentos com propriedades psicométricas para o diagnóstico de delirium. Destes, destacam-se a *Memorial Delirium Assessment Scale* (MDAS), a *Delirium Rating Scale* (DRS), bem como o *Confusion Assessment Method* (CAM), como bons instrumentos de avaliação do delirium.^{38,46,47}

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

Esta escala é utilizada pelos clínicos com o propósito de mediar a severidade do delirium. Inclui 10 itens que avaliam o nível de consciência, bem como diferentes áreas de memória e função cognitiva e actividade psicomotora. Cada item é graduado numa escala de 4 pontos (0-3) com um resultado total a variar entre 0 e 30; e requer cerca de 10 a 15 minutos a ser preenchida. Foi desenhada para ser repetida várias vezes no mesmo dia, medindo eventuais alterações em resposta a intervenções clínicas efectuadas. É considerado o ponto de corte de

13 para fazer o diagnóstico de delirium.^{47,48}

Delirium Rating Scale (DRS)

Esta escala baseia-se nos critérios da DSM III para mediar a severidade do delirium.⁴⁹ É composta por 8 itens e apresenta resultados muito bons em termos de fiabilidade inter-observador (0.66-0.99) bem como sensibilidade e especificidade (80-90%). No entanto, não é útil para distinguir entre delirium e demência.^{48,50}

Confusion Assessment Method (CAM)

A CAM é um instrumento para identificação do delirium, baseando-se igualmente nos critérios da DSM III.⁴⁹ Avalia a presença, severidade e flutuação de 9 características: início súbito, desatenção, pensamento desorganizado, alteração do nível de consciência, desorientação, agitação psicomotora, e alteração do ciclo vigília-sono. Tem a vantagem de pode ser aplicado durante 5 minutos por um clínico não-especialista. Em 2012, o grupo de Sampaio et al⁵¹ realizou um trabalho de tradução e validação do CAM para a população portuguesa, confirmando as boas propriedades psicométricas do instrumento (sobretudo ao nível da especificidade, valor preditivo negativo, “likelihood ratios” e concordância entre observadores), mas confirmando a importância da formação dos avaliadores antes de se passar à sua utilização (visto que, sem esta, os valores de sensibilidade obtidos podem ser algo pobres, sobretudo quando o instrumento é utilizado por enfermeiros).

Escalas de avaliação de sintomas

Idealmente, a medição de sintomas subjectivos deve ser precisa, fácil de aplicar e respondida com o menor esforço possível pelos clínicos e doentes.⁵² Por outro lado, os instrumentos para

avaliar os sintomas devem ser abrangentes, precisos e confiáveis.¹² Muitos deles foram introduzidas na prática clínica. Variam entre ferramentas que avaliam apenas uma característica específica a instrumentos que se destinam a vários domínios, e listas de verificação com índices de múltiplos itens com scores complexos.¹⁶ Porque a prevalência e intensidade dos sintomas são os principais determinantes da carga de sintomas, a maioria dos instrumentos de avaliação aborda estes componentes. A frequência e duração dos sintomas são menos registados, exceto em instrumentos de toxicidade relacionada com os tratamentos oncológicos. Os instrumentos diferem no número e tipo de sintomas. Por regra, os sintomas: dor, cansaço e anorexia são universalmente incluídos, excepto em instrumentos que avaliam um número muito reduzido de sintomas.

Validação de escalas

A validade de um instrumento inclui duas componentes. Estas incluem a validade clínica – quando os especialistas (clínicos, doentes e cuidadores) concordam que as questões são relevantes e importantes; e validade construtiva – quando o instrumento mede o que é suposto medir.²⁴ Importa lembrar que é praticamente impossível obter uma escala/instrumento 100% válido, pelo que geralmente esta medição é feita por degraus.⁵³ O processo de validação é fundamental quando se trata de resultados comunicados pelo doente – conceito traduzido do original patient-reported outcomes (PRO).¹³ O processo de validação de PRO requer tempo e inclui uma análise rigorosa da informação obtida. Engloba a tradução para outro idioma, adaptação cultural e avaliação das propriedades psicométricas. Por este motivo, idealmente, a avaliação de sintomas enquanto PRO deve ser feita com instrumentos validados. As ferramentas validadas mais comuns na prática clínica são descritas em seguida. Respeitamos a

designação dos instrumentos e seus acrónimos como são conhecidos internacionalmente, excepto no caso das escalas validadas para a língua portuguesa, onde apresentamos as designações das escalas em português (mantendo os acrónimos originais). Incluem-se a escala do MD Anderson, designada por Módulo do Inventário de sintomas de M.D. Anderson

Patient's Name _____ Date ____/____/____ ID # _____

MEMORIAL SYMPTOM ASSESSMENT SCALE – Short Form [MSAS-SF]

I. INSTRUCTIONS: Below is a list of symptoms. If you had the symptom DURING THE PAST WEEK, please check Yes. If you did have the symptom, please check the box that tells us how much the symptom **DISTRESSED** or **BOTHERED** you.

Check <u>all</u> the symptoms you have had during the PAST WEEK.	Yes	→ IF YES: How much did it DISTRESS or BOTHER you?				
	[✓]	Not at All [0]	A little Bit [1]	Some-what [2]	Quite a Bit [3]	Very Much [4]
Difficulty concentrating						
Pain						
Lack of energy						
Cough						
Changes in skin						
Dry mouth						
Nausea						
Feeling drowsy						
Numbness/tingling in hands and feet						
Difficulty sleeping						
Feeling bloated						
Problems with urination						
Vomiting						
Shortness of breath						
Diarrhea						
Sweats						
Mouth sores						
Problems with sexual interest or activity						
Itching						
Lack of appetite						
Dizziness						
Difficulty swallowing						
Change in the way food tastes						
Weight loss						
Hair loss						
Constipation						
Swelling of arms or legs						
"I don't look like myself"						
If you had <u>any other</u> symptoms during the PAST WEEK, please list them below, and indicate how much the symptom DISTRESSED or BOTHERED you.						
1. _____						
2. _____						

Figura 1: Escala MSAS

versão curta que inclui 24 perguntas e foi validada em 2000 (figura 1).⁵⁹ É considerada um dos instrumentos com mais qualidade pelos elevados resultados de coeficientes de correlação

(MDASI); a Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS), o Sistema de Avaliação de Sintomas de Edmonton (ESAS-r), e ferramentas mais prevalentes no contexto de investigação, embora possam ser utilizados na prática clínica, como a escala portuguesa de QdV da organização europeia EORTC (QLQ-C30).⁵⁴⁻⁵⁸

Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)

É um instrumento desenvolvido para avaliar os sintomas mais frequentes em doentes com cancro em fim de vida.⁵⁶ Foi desenvolvido em 1994 (32 perguntas) mas é recomendada a

obtidos no processo de validação. Até ao momento, desconhecemos a sua validação em português.

Módulo do Inventário de sintomas de M.D. Anderson (MDASI)

O MDASI avalia a intensidade dos sintomas e foi concebido para medir o *burden* dos

M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) Core Items												
Part I. How severe are your symptoms?												
People with cancer frequently have symptoms that are caused by their disease or by their treatment. We ask you to rate how severe the following symptoms have been <i>in the last 24 hours</i> . Please fill in the circle below from 0 (symptom has not been present) to 10 (the symptom was as bad as you can imagine it could be) for each item.												
	Not Present	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 As Bad As You Can Imagine
1. Your pain at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Your fatigue (tiredness) at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Your nausea at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Your disturbed sleep at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Your feelings of being distressed (upset) at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Your shortness of breath at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Your problem with remembering things at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Your problem with lack of appetite at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Your feeling drowsy (sleepy) at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Your having a dry mouth at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Your feeling sad at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Your vomiting at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Your numbness or tingling at its WORST?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura 2: Escala MDASI, parte I

gerais e 6 de interferência.

sintomas gerais do cancro.^{57,60}

Adicionalmente, o MDASI mede “sintomas de interferência”, o grau no qual os sintomas interferem com a maioria dos aspectos do dia-a-dia do doente: actividade geral, humor, trabalho, relacionamentos interpessoais, capacidade de caminhar e prazer na vida. O questionário mede a amplitude da severidade de 13 sintomas

Part II. How have your symptoms interfered with your life?

Symptoms frequently interfere with how we feel and function. How much have your symptoms interfered with the following items in the last 24 hours:

	Did Not Interfere	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Interfered Completely	10
14. General activity?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Mood?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Work (including work around the house)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Relations with other people?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Walking?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Enjoyment of life?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura 3: Escala MDASI, parte II

prática clínica e é familiar para a maioria dos doentes (figuras 2, 3). Este questionário tem módulos para doenças específicas, como os doentes com cancro de cabeça e pescoço.⁶¹ Existe uma versão do módulo de cancro de cabeça e pescoço validada em português pelo grupo brasileiro Ferreira et al (2008)⁶².

Sistema de avaliação de sintomas de Edmonton (ESAS-r)

A escala ESAS foi descrita pela primeira vez em 1991 como uma forma de avaliar os sintomas dos doentes nos serviços de cuidados paliativos, numa base diária.⁵⁴ Incluiu inicialmente 9 sintomas comuns a vários tumores avançado (dor, cansaço, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, falta de bem-estar e falta de ar), com a opção de adicionar um décimo sintoma específico do doente. Após a difusão rápida e internacional desta ferramenta em programas de CP e Oncologia em vários países, começaram a surgir algumas preocupações na literatura em relação a compreensão do significado de alguns sintomas e escala.⁶³ Esta escala foi revista e atualizada para a ESAS-r, entretanto validada, tornando-se mais clara e fácil de entender.^{64,65} Neste momento, está em fase de recrutamento, um estudo português com o objectivo de validação da escala ESAS-r em português, pela equipa de Investigação em Cuidados Paliativos (Faculdade de Medicina de Lisboa - Hospital de Santa

O doente é orientado para responder sobre as últimas 24 horas. O MDASI é fácil de completar, porque a sua escala de 0-10 é frequentemente usada na

Maria) (figura 4).⁶⁶

Código _____

Sistema de avaliação de sintomas de Edmonton - versão revista (ESAS-r)

Por favor, marque com um círculo o número que melhor descreva como se sente AGORA:

Por favor diga o número que melhor descreve como sente neste momento:												
Sem Dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior dor possível
Sem cansaço (Cansaço = falta de energia)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior cansaço possível
Sem Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior sonolência possível
Sem náusea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior náusea possível
Apetite normal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior falta de apetite possível
Sem Falta de ar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior Falta de ar possível
Sem depressão (Depressão = sentir-se triste)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior depressão possível
Sem ansiedade (Ansiedade = sentir-se nervoso)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior ansiedade possível
Bem estar (Bem estar = como se sente no global)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior mal estar Possível


Figura 4: Escala ESAS-r em português

Escala de Qualidade de Vida (QLQ-C30)

A EORTC é uma organização europeia não governamental que visa estimular a investigação em Oncologia em toda a Europa. Em 1980, formou o grupo QdV que iniciou o seu programa de investigação clínica em 1986. Desenvolveram o primeiro questionário (EORTCC-QLQ-C35), que entretanto sofreu modificações e vai actualmente na terceira versão (QLQ-C30).⁵⁵ É constituída por 30 perguntas, e demora cerca de 12 minutos a responder. Pela existência de instrumentos mais simples e rápidos de aplicar, a sua utilização é normalmente reservada para investigação clínica. Em 2008, o grupo de Pais-Ribeiro⁵⁸ publicou a validação da escala para

português, a partir de uma população de 933 doentes oncológicos, em diferentes fases de doença (figura 5, 6). Foi entretanto desenvolvida uma versão para doentes oncológicos em cuidados paliativos (QLQ-C15-PAL), propositadamente encurtada e validada nesta população.⁶⁷

PORTUGUESE



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Responda você mesmo/a, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

A data de nascimento (dia, mês, ano):

A data de hoje (dia, mês, ano): 31

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4
 Durante a última semana :				
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Figura 5: Escala QLQ-C30 validada em português – página 1

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Ótima

consistem em três ou mais sintomas simultâneos que estão relacionados uns com os outros (ou dois ou mais sintomas relacionados que ocorrem em conjunto, de acordo com a definição), que formam um grupo estável, e que são relativamente independentes de outros grupos de sintomas.⁷⁰⁻⁷² No entanto, para ser considerado em cluster, os sintomas devem ter uma relação mais forte com os restantes sintomas do mesmo cluster do que com os sintomas de outros clusters.⁷² É possível identificar CS em doentes oncológicos e não oncológicos.⁷³ O presente trabalho apenas aborda o tópico em doentes com cancro.

A identificação e composição dos clusters é feita a partir de instrumentos e técnicas de Estatística específicas (*vide* Análise estatística de identificação de clusters). Desde a publicação deste conceito em 2001, diversos grupos de investigação em cuidados paliativos de múltiplos centros internacionais, têm vindo a identificar e descrever, de forma retrospectiva e prospectiva diferentes CS. A investigação dos CS tem ocorrido em diferentes fases de doença oncológica: doença em estádios limitados^{74,75}, doença oncológica específica^{76,77}, locais de metastização específicos⁷⁸, ou até em longos-sobreviventes⁷⁹. Todavia, muito poucos estudos têm sido publicados em doentes com cancro avançado, uma população com múltiplos e intensos sintomas.⁸⁰

Um dos estudos retrospectivos com maior dimensão amostral foi publicado por Walsh et al (2006)⁸¹, tendo incluído 1000 doentes consecutivamente referenciados aos CP, (65 anos de idade mediana, múltiplos tumores sólidos com 26% cancro do pulmão, com múltipla metastização). Da avaliação inicial de 38 sintomas, foi possível identificar 7 clusters (tabela 1).

cluster	nome do cluster	sintomas incluídos
1	cansaço/anorexia-caquexia	cansaço, falta de energia, fraqueza, boca seca, anorexia
2	neuro-psicológico	depressão, ansiedade, problemas ciclo vigília-sono, saciedade precoce, alteração do paladar, perda de peso
3	Gastro-intestinal superior	inchazo, dispepsia, arrotos, tonturas
4	Náusea/vómitos	náusea, vômitos
5	Aero-digestivo	tosse, falta de ar, rouquidão, disfagia
6	Debilidade	edema, confusão
7	Dor	dor, obstipação

Tabela 1: Clusters de sintomas identificados, com a sua respectiva composição

Outros dois estudos, por Jimenez *et al* (2011)⁸⁰ que descreveu 4 clusters; e Cheung *et al* (2009)⁸² que descreveu 2 clusters, incluíram em conjunto 1772 doentes com as mesmas características da população do grupo Walsh (65 anos de idade mediana, múltiplos tumores sólidos com 17% cancro do pulmão, com múltipla metastização) identificaram os mesmos clusters de sintomas, já descritos na tabela 1.

Análise estatística de identificação de clusters

Um dos grandes desafios na avaliação dos CS é determinar quais os tipos de ferramentas ou instrumentos estatísticos que permitem analisar e obter os resultados mais válidos e confiáveis, estatística e clinicamente.⁵

A análise de clusters é um método estatístico que permite agrupar elementos num mesmo grupo (cluster) a partir de características mais similares entre si do que a elementos de outros grupos (clusters). É uma técnica estatística relativamente comum, utilizada em processos de reconhecimento de padrões, análise de imagens, recuperação de dados e bioinformática. Convém lembrar que a análise de clusters não é um único algoritmo específico, mas antes é um resultado que pode ser obtido por diferentes algoritmos. O processamento dos dados pode

ser feito de diferentes formas. No caso concreto de avaliação de sintomas, os métodos mais utilizados são a análise do componente principal (ACP), análise de cluster hierárquico (ACH) e análise factorial exploratória (AFE).^{83,84} O impacto das diferentes técnicas analíticas na composição dos clusters não é totalmente conhecido, bem como a utilização de diferentes escalas de medição dos diferentes sintomas. De facto, alguns estudos mostraram que a formação dos clusters é instável quando se comparam os diferentes métodos entre si.⁸⁵ Por outro lado, os resultados obtidos com a ACH e ACP apresentaram forte correlação entre si, ao contrário dos resultados obtidos com a AFE.⁸³ A escala de Edmonton (ESAS) foi a mais utilizada nestes estudos.

Clusters de sintomas e prognóstico

O cancro é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 8.2 milhões de mortes em 2012.⁸⁶ A sobrevivência global, é considerado um “endpoint” ou objectivo primário fundamental em ensaios clínicos em Oncologia. De facto, com a doença oncológica em progressão, o conhecimento do prognóstico do doente é particularmente relevante para uma tomada de decisão mais apropriada sobre plano de tratamento futuro, e abordagem das vontades antecipadas do doente. Neste sentido, vários marcadores clínicos e biológicos têm sido usados para desenvolver scores de prognóstico em doentes com neoplasia avançada.⁸⁷ Recentemente, estudos com elevado nível de evidência suportam a ideia que o controlo adequado dos sintomas relacionados com a doença e tratamento do cancro pode melhorar a saúde do doente, minimizar a toxicidade e aumentar a adesão a esses mesmos tratamentos - não apenas mantendo/aumentando a qualidade de vida relacionada com a saúde, mas também aumentando potencialmente a sobrevivência global dos doentes.⁸⁸

No contexto de doença avançada, sintomas individuais como tosse, cansaço, perda peso em doentes com neoplasia do pulmão, ou dor, perda de peso, náusea e vômitos no cancro do ovário têm sido associados a uma sobrevivência global mais curta.⁸⁹⁻⁹¹ Também numa sub-análise do estudo apresentado neste trabalho, em doentes com metastização hepática, a intensidade de dor oncológica (>6, escala 0-10) esteve associada a pior prognóstico dos doentes ($p=0.026$).⁹²

Todavia, parece que a presença de CS tem uma maior influência sobre o prognóstico destes doentes.⁸⁰ De facto, num recente estudo em doentes em tratamento com neoplasia do ovário avançado, a presença de múltiplos sintomas (2 ou mais sintomas) está associado de forma significativa a um pior prognóstico, com uma diferença de 33 meses entre grupos ($p<0.001$).⁹³ Num outro estudo de Gough et al (2011)⁹⁴, realizado em doentes com sarcoma dos tecidos moles metastizado, é reportado uma mediana de 3 sintomas (variação, 1-6) no momento de decisão de suspender quimioterapia e uma sobrevivência global de apenas 3 semanas e meia, o que suporta a influência negativa de clusters na vida destes doentes. Importa realçar nem todos os clusters têm este efeito em todos os tipos de cancro. Num estudo realizado em 206 doentes com carcinoma hepatobiliar, o cluster dor/depressão/cansaço esteve presente em cerca de 35% da população em estudo; porém não influenciou o seu prognóstico.⁹⁵ Uma análise post-hoc dos clusters de sintomas definidos na tabela 1 numa população com diferentes tumores primários, apenas 3 dos 7 clusters definidos (cansaço/anorexia-caquexia, aerodigestivo, debilidade) tiveram um impacto negativo na sobrevivência da população estudada.^{81,87}

A influência dos clusters não é exclusiva dos doentes com neoplasia avançada. Em 402 doentes com cancro do esófago tratados com cirurgia com intuito curativo, foram

identificados 3 clusters com significado clínico (cansaço/dor/insónia/falta de ar, refluxo/boca seca/tosse, náusea/vómitos/disfagia/perda de apetite). A presença dos 2 últimos clusters associou-se a um risco aumentado de mortalidade a longo prazo, com significado estatístico.⁷⁶

Métodos

Tendo presente o contexto teórico acima apresentado, elaborámos o presente estudo com o objectivo de conhecer melhor os CS na população oncológica Portuguesa, com doença avançada, esperando que esse conhecimento resulte em benefício terapêutico destes doentes.

As nossas perguntas de investigação a que procurámos dar resposta foram:

- 1) Qual é a prevalência de sintomas simultâneos nos doentes oncológicos em Cuidados Paliativos, em Portugal?
- 2) Podemos identificar CS em doentes com neoplasia avançada?
- 3) Qual a relação entre os CS (eventualmente) identificados e as características demográficas e tumorais identificadas neste grupo de doentes?
- 4) Será que os CS têm valor prognóstico?

De acordo com as boas normas de investigação clínica, e para responder às nossas questões de investigação, a equipa desenhou um protocolo de estudo tendo em consideração: o tipo de estudo, a população e dimensão da mesma, as variáveis a considerar, o instrumento a utilizar e a análise estatística dos dados colhidos.⁹⁶ Descrevemos este processo metodológico em seguida.

Características do estudo

Este é um estudo prospectivo, observacional e transversal. Incluímos consecutivamente todos os doentes oncológicos com doença avançada, sem tratamento activo, referenciados à Equipa de Cuidados Paliativos do CHLC.

Características do Hospital onde decorreu o estudo

O HSAC é um dos 5 Hospitais que compõem o CHLC. Está localizado em Lisboa, Portugal. O serviço de CP presente neste hospital é constituído por uma equipa profissional multidisciplinar que inclui um Médico, dois Enfermeiros, uma Assistente Social, uma Psicóloga e dois Administrativos. Este programa inclui o serviço de consultas intra-hospitalares – equipa de suporte intra-hospitalar, onde os doentes internados são avaliados a pedido do Médico Assistente do doente; uma clínica de ambulatório onde são oferecidas consultas à comunidade. Os doentes são maioritariamente referenciados às consultas de ambulatório para controlo sintomático e/ou orientação do plano de cuidados futuros (muitas vezes para referência a Instituições de média/longa duração, apoio domiciliário).

Por questões logísticas, foram incluídos os doentes internados em qualquer enfermaria do HSAC (pertencente ao CHLC), bem como os doentes em ambulatório, referenciados do CHLC ou outras Instituições, ou ainda doentes em ambulatório acompanhados em Hospital de Dia de Oncologia, cumprindo os critérios de selecção referidos em seguida.

Critérios de Inclusão:

- 1.-Doentes com ≥ 18 anos de idade à data do diagnóstico oncológico;
- 2.- doentes em ambulatório seguidos em consulta no CHLC ou em internamento no Hospital Santo António dos Capuchos (HSAC);
- 3.- diagnóstico histológico de neoplasia maligna, com evidência imagiológica ou patológica de metastização, sem potencial curativo;
- 4.- Ausência ou suspensão permanente de tratamento oncológico, incluindo quimioterapia, radioterapia ou novas terapêuticas-alvo (por exemplo, inibidor da tirosina quinase ou anticorpo monoclonal); Doentes sujeitos a radioterapia para efeitos de palição/controlo sintomático (por exemplo, dor óssea ou hemorragia);
- 5.- Doentes que tenham concordado em participar no estudo, através da assinatura do consentimento assinado (anexo 3).

Critérios de Exclusão:

- 1.- Doentes com tumores do foro hematológico ou neoplasias primárias do Sistema Nervoso Central;
- 2.- Doentes que retomem tratamento activo para a doença oncológica, incluindo quimioterapia, radioterapia ou terapêuticas-alvo (inibidores da tirosina quinase ou anticorpo monoclonal);
- 3.- Diagnóstico de alteração cognitiva, através da aplicação do SPMSQ (anexo 4), de acordo com as regras do instrumento: 3 ou mais erros para pessoas que sabem ler e escrever e 4 ou mais erros para baixo nível educacional ou analfabetos;
- 4.- Diagnóstico de delirium, através da aplicação do CAM (anexo 5) presença de uma destas

condições, de acordo com as regras do instrumento: mudança súbita do estado mental e distúrbio de atenção; pensamento desorganizado; presença de alteração súbita de consciência;

3.- Doentes afásicos ou de qualquer outra forma inabilitados a comunicar verbalmente em português;

Variáveis

Para além da avaliação sintomática que descrevemos em pormenor adiante, as variáveis consideradas no presente estudo estão representadas na tabela seguinte (tabela 2).

Variável	Classificação	Descrição
sexo	categórica	masculino; feminino
idade	categórica	data do diagnóstico
nível escolaridade	categórica	analfabeto, básico, secundário, superior
Estado civil	categórica	
Cuidador	categórica	
motivo referência aos CP	categórica	descontrolo sintomático, progressão doença, sofrimento psicológico, outro
Agregado familiar	categórica	
Profissão	categórica	última actividade profissional
ECOG PS	categórica	
tumor primário	categórica	órgãos envolvidos
local de metastização	categórica	
data de diagnóstico	data	
data de metastização	data	
data último tratamento (QT, RT)	data	
data questionário	data	
data último seguimento ou morte	data	
tipo de tratamento oncológico (último)	categórica	quimioterapia; radioterapia; agentes biológicos
Doente internado	categórica	sim/não
motivo internamento	categórica	agravamento do estado geral pelo tumor, infecção, descontrolo sintomático, outro
medicação habitual	categórica	sim/não
DEM (opioides)	numérica	dose total diária equivalente morfina (mg)
analgésicos não-opioides	categórica	sim/não
ansiolíticos	categórica	sim/não
laxantes	categórica	sim/não
neurolepticos	categórica	sim/não
corticoterapia	categórica	sim/não
proteína C reactiva	numérica	mg/L

Tabela 2: Variáveis em estudo

Características dos Instrumentos usados

Elaborámos um instrumento de colheita quantitativo (anexo 6) que se baseia está subdividido em três partes.

Na primeira parte, procurámos excluir alterações do estado cognitivo ou de consciência, de modo a que estes factores não interferissem com a informação reportada pelo doente. Por este motivo, utilizámos a escala SPMSQ – versão portuguesa utilizada pelo Prof. Carlos Garcia na sua Tese de Doutoramento da FML, aquando do primeiro questionário, para excluir défice cognitivo.⁴¹ Para excluir síndrome confusional agudo, foi usado a CAM, na sua versão traduzida para a língua portuguesa e validada por Sampaio F et al (2013)⁵¹.

A segunda parte consiste na recolha de dados referentes ao doente, a doença oncológica e local do questionário. De acordo com o exame físico, o performance status funcional e físico na primeira avaliação pela equipa de Cuidados Paliativos foram graduados com a escala europeia de Performance status Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale (ECOG-PS) (tabela 3).⁹⁷

Grau	Descrição
0	Completamente ativo, capaz de realizar todas as tarefas como antes da doença, sem restrições.
1	Limitado em atividades físicas intensas mas em ambulatório e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária. Por exemplo: trabalhos domésticos leves, trabalho de escritório.
2	Ambulatório e capaz de auto-cuidar-se mas incapaz de realizar qualquer trabalho. Ativo mais de 50% das horas em que está acordado.
3	Apenas capaz de auto-cuidar-se limitadamente, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que está acordado.
4	Completamente incapacitado. Não consegue auto-cuidar-se. Totalmente confinado à cama ou à cadeira.
5	Morto

Tabela 3: ECOG Performance status, por graus de gravidade

As escalas de ECOG e CAM foram aplicadas por observação do entrevistador.

Na terceira parte do instrumento, colhemos a informação referente aos sintomas dos doentes. A primeira secção corresponde à escala de Edmonton validada (versão em português) onde os sintomas (dor, náusea, falta de ar, ansiedade, bem estar, depressão,) são graduados de 0 a 10, onde 0=ausência de sintoma e 10=pior desconforto sintomático possível. Adicionámos 10

outros sintomas (vómitos, obstipação, emagrecimento, disfagia, boca seca, soluços, sudorese, insónias, dificuldade em dormir, perda de memória), graduados de acordo com a escala de Likert, de 1 a 5, onde 1=nenhum, 2=um pouco, 3=algum, 4=muito e 5=máximo possível. Para minimizar eventuais dificuldades de compreensão, atribuímos sinónimos a alguns sintomas que pudessem suscitar dúvidas de compreensão (não validados em português, em escala de avaliação de sintomas): disfagia=dificuldade em engolir, emagrecimento=perda de peso, insónia=dificuldade em adormecer, sudorese=transpiração. Estes 10 sintomas foram adicionados à escala de ESAS-r por duas ordens de razão. Em primeiro lugar, a prevalência de destes sintomas (como a obstipação ou emagrecimento) com evidente significado clínico em doentes com cancro avançado fez-nos considerar importante a sua inclusão na análise de clusters. Em segundo lugar, estão descritos na literatura CS incluindo sintomas ausentes da escala ESAS-r. Por este motivo, interessava obter a informação o mais completa possível, respeitando o propósito clínico do estudo. Por outro lado, a análise factorial estatística a realizar implica descartar os sintomas com frequência inferior a 15-20% (variável entre diferentes estudos), o que potencialmente leva a reduzir o número de sintomas a avaliar para a construção dos clusters; um menor número de sintomas no momento inicial leva necessariamente a um resultado menos completo no final do estudo. Foram considerados significativos os sintomas graduados > 2 na escala de ESAS-r e > 1 na escala de Likert.

Foi registada a medicação prescrita nas últimas 24 horas da realização do questionário, por diferentes classes farmacológicas: anti-eméticos, laxantes, neurolépticos, corticoterapia, ansiolíticos, analgésicos não opióides e opióides.

Foi considerada a seguinte medicação anti-emética: metoclopramida, domperidona e ondansetron (antagonista 5-HT₃ usado no CHLC). Os seguintes fármacos: haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, foram classificados como neurolépticos.⁹⁸ A medicação

ansiolítica incluiu qualquer fármaco do grupo das benzodiazepinas. Não foram incluídos os indutores de sono neste grupo terapêutico. A medicação laxante incluiu as vias oral e rectal e incluiu: bisacodilo, lactulose, sene, citrato de sódio. Não foram considerados produtos não prescritos pelos clínicos, tais como produtos naturais ou outros. A medicação opióide foi registada em dose equivalente de morfina (mg) oral, na dose total das últimas 24 horas (DEMD), de acordo com a tabela de conversão de opióides de Sittl R et al (2005)^{99,100} (tabela 4). Foram considerados analgésicos opióides nas suas diferentes apresentações posológicas disponíveis: morfina, fentanilo, hidromorfona, buprenorfina, tramadol, codeína e tapentadol.

DOR LIGEIRA A MODERADA – OPIÓIDE													
Tramadol (oral/rectal)	150	300	450	600									
Tramadol (sc/im/iv)	100	200	300	400	500								
DOR MODERADA a INTENSA – OPIÓIDE													
Morfina (oral)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
Morfina (im/iv)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
Morfina (sc)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195
Morfina (epidural)	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Oxycodona (oral)		30		60		90		120		150		180	
Hidromorfona (oral)	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	46	48
Buprenorfina TDS (µg/h)	17,5	35		52,5		70		105		122,5		140	
Fentanil TTS (µg/h)	12,5	25		50		75		100		125		150	

Tabela 4: Tabela de conversão de analgesia opióides em DEMD, adaptado de Sittl R et al (2005)

Por outro lado, fármacos como o paracetamol, metamizol, clonixina e os anti-inflamatórios não esteróides (AINES) foram classificados como analgésicos não-opioides, de acordo com a escada analgésica da OMS para doentes oncológicos.¹⁰¹

Na avaliação laboratorial, foi registado o marcador de inflamação proteína C reactiva (PCR), nas unidades de medida miligramas/Litro (mg/L), marcador inespecífico de múltiplas doenças inflamatórias crónicas como o cancro.¹⁰² Foi considerado o valor de referência do laboratório

do CHLC, $< 5 \text{ mg/L}$.

O instrumento completo (anexo 6) foi aplicado na presença do doente e preenchido em conjunto com o entrevistador. O instrumento foi aplicado sempre por um elemento com formação em CP, incluindo a equipa de CP do CHLC ou pelo Investigador principal. Foram excluídos os doentes que recusaram responder a mais de 50% do questionário.

Plano de colheita de dados

O questionário completo foi aplicado consecutivamente aos doentes na primeira avaliação pela equipa de CP e/ou Investigador principal, como um componente de rotina da consulta inicial. Os doentes foram depois acompanhados por 12 meses ou até à data do seu falecimento.

Os registos clínicos dos doentes recrutados foram revistos para colheita de informação clínica relevante, de acordo com as variáveis definidas a colher. O registo electrónico clínico foi também revisto para extrair informação em falta, incluindo a data do último seguimento ou morte. Sempre que a última entrada de seguimento foi inferior a 12 meses após o recrutamento, os doentes ou seus familiares foram contactados para esclarecer a sua condição clínica actual.

Plano de análise de dados

Os resultados incluem a estatística descritiva para resumir as características de base dos doentes incluídos, as características da doença e scores de sintomas medidos, representados com tabelas e gráficos de frequência. Utilizou-se o teste de qui-quadrado para avaliação de diferenças entre variáveis categóricas. O cálculo da estimativa da taxa de prevalência de cada um dos sintomas simultâneos foi feito de acordo com a seguinte fracção:

Da mesma forma, a prevalência de sintomas significativos foi estimados (com intervalo de confiança >95%). A técnica de transformação linear foi utilizada para comparar os sintomas detectados com escala de ESAS-r e a escala de Likert. A identificação dos CS foi realizada pelo método de análise factorial e análise de clusters, para consistência dos resultados. Um cluster foi definido como o agrupamento de dois ou mais sintomas concorrentes, com um factor de carga (loading factor) > 0.4, com significado clínico. A associação entre CS e os diferentes factores independentes foram avaliados por meio de análise univariada. A análise de sobrevivência foi incluída neste trabalho e realizada com o método de Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi usado para comparação de curvas. Neste caso, um cluster foi considerado presente se pelo menos 50% dos sintomas que compõem esse cluster estiveram presentes num determinado doente. Caso contrário, o cluster foi considerado ausente. Quando não especificado, a sobrevivência global (SG) foi definida como o período compreendido entre o dia de inclusão no estudo até o dia da última avaliação de seguimento ou morte. O valor prognóstico da classificação dos pacientes por CS foi feito pela comparação das taxas de mortalidade de casos e por análise de sobrevivência (Kaplan-Meier).

Foi utilizado o programa informático de estatística Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0. O desenho do estudo e análise de dados teve o apoio do Gabinete de Pesquisa de Epidemiologia e Estatística do CHLC.

Este estudo foi iniciado após submissão e aprovação pela Comissão de Ética do CHLC, local onde o estudo teve lugar; bem como da Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria, enquanto projecto de investigação do Mestrado em CP (anexos 1, 2). A confidencialidade da

informação clínica do doentes foi protegida, tendo sido removidas todas as informações que pudessem identificar os doentes.

Foi realizado um teste de exequibilidade, nos primeiros três meses de recrutamento onde foram incluídos 20 doentes (do qual não apresentamos dados especificamente desse período, por estarem incluídos na avaliação final do estudo e apresentada no capítulo de “Resultados”. Baseados neste período de recrutamento, projectámos um período de recrutamento entre 16 a 20 meses para a dimensão da amostra calculada. A diferença observada entre a SG esperada e a realmente obtida bem como a dimensão da amostra prevista levou ao grupo de investigação a considerar pertinente o desenho de um segundo estudo, longitudinal que incluísse o presente estudo e os doentes que nele participam. Assim, o questionário desenvolvido para este estudo foi aplicado em três momentos diferentes: tempo inicial (**t0**), duas semanas (**t2**) e quatro semanas depois (**t4**). Este segundo estudo foi igualmente submetido a Comissão de Ética, onde foi aprovado.

O presente estudo de investigação corresponde ao **t0** de um estudo de maior dimensão cujo recrutamento ainda se encontra a decorrer (apresentação dos resultados esperados para o segundo semestre de 2015). O racional deste segundo estudo está apresentado e discutido com maior detalhe em “Discussão dos Resultados”.

Resultados

Entre Outubro de 2012 e Abril de 2014, foram consecutivamente referenciados aos CP 212 doentes com neoplasia avançada, sem tratamento oncológico. Destes, 6% foram excluídos do estudo, na maioria dos casos por terem retomado tratamento oncológico após a inclusão no estudo (figura 7).

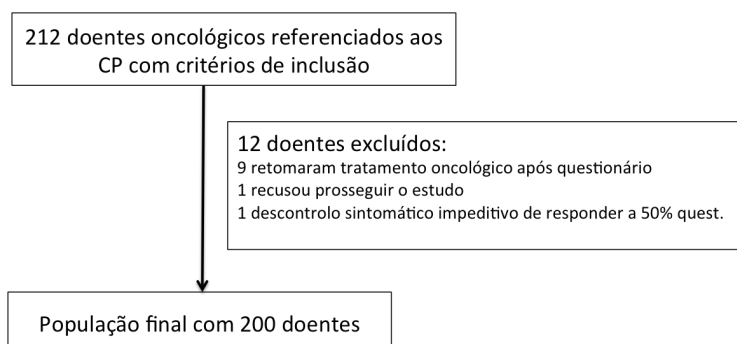


Figura 7: processo de inclusão da população em estudo

Características demográficas

A população final em estudo foi constituída por 200 doentes, com 70 anos de idade mediana (limites, 37-94) (gráfico 1), 58% do sexo masculino.

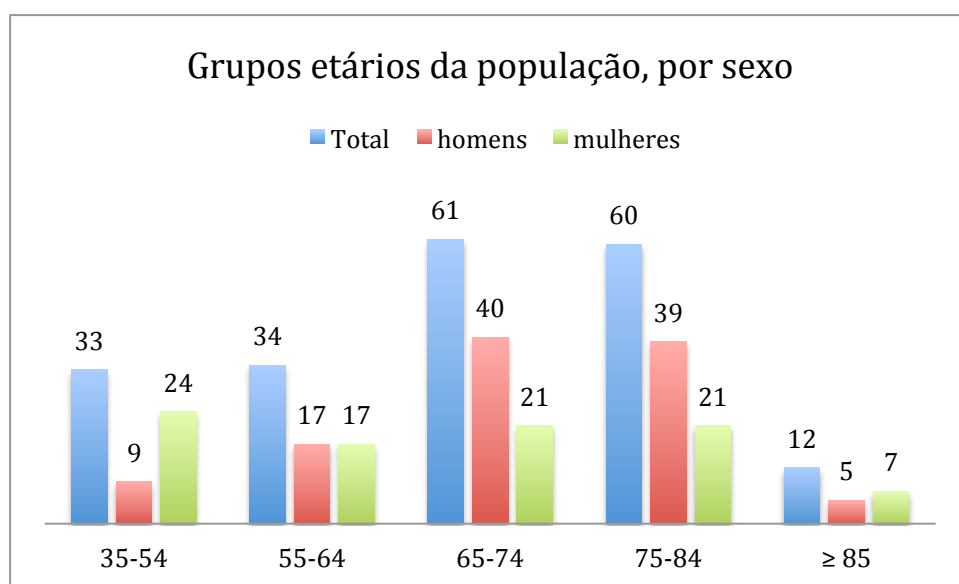


Gráfico 1: Distribuição da população por grupos etários

Características sócio-familiares

Relativamente às principais características sócio-familiares da população em estudo, cerca de 62% dos doentes está casado ou vive em união de facto. Por outro lado, 10% vive separado e 15% é viúvo (gráfico 2, 3).

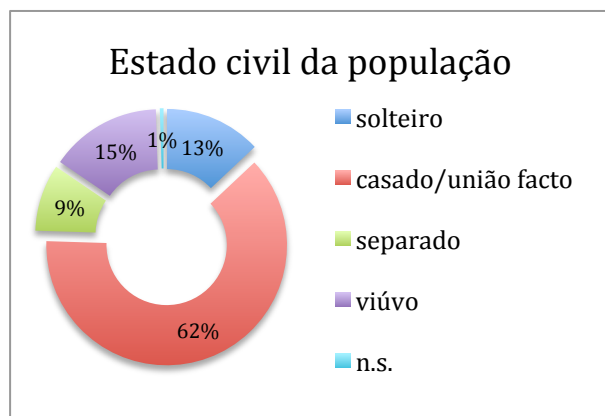


Gráfico 2: Distribuição da população pelo estado civil

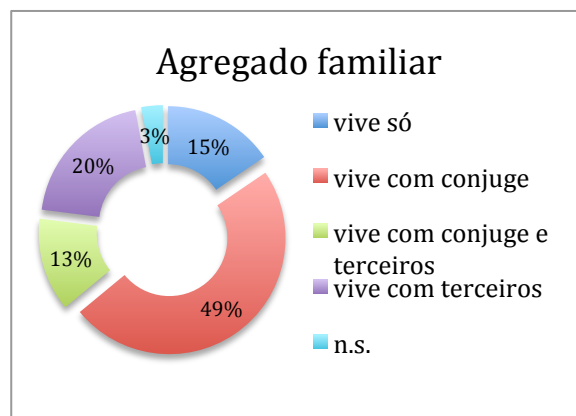


Gráfico 3: Distribuição da população pelo agregado familiar

Do ponto de vista educacional, mais de dois terços dos doentes têm o nível mais baixo de escolaridade ou são analfabetos (69%) (gráfico 4). Os familiares assumem o papel de cuidador principal na maioria dos casos (86%), sendo que em 9% dos casos, não existe um cuidador formal (gráfico 5).

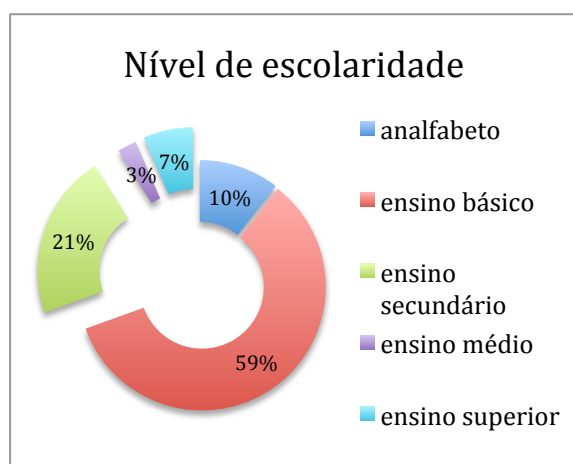


Gráfico 4: Distribuição da população pelo nível de escolaridade

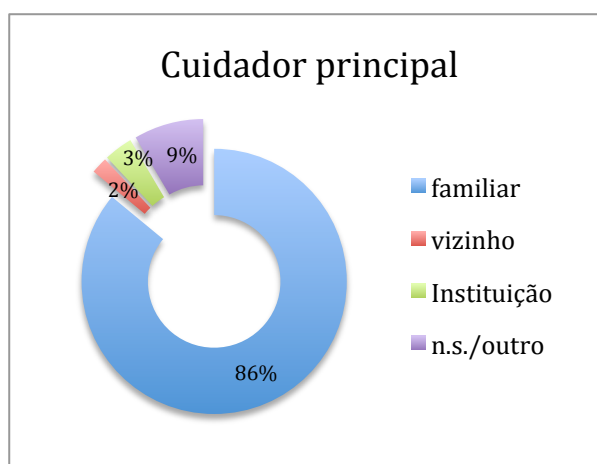


Gráfico 5: Distribuição da população pelo tipo de cuidador principal

No momento da realização do questionário, a maioria dos doentes apresentava alguma forma de limitação funcional (gráfico 6), sendo que a maioria estava em regime de internamento (gráfico 7). Em mais de um terço dos casos, os doentes foram internados na sequência do agravamento do seu estado geral pelo tumor, progressão de doença ou toxicidade relacionada com quimioterapia. Por outro lado, as infecções foram eventos frequentes, responsáveis por um quinto dos internamentos (gráfico 8).

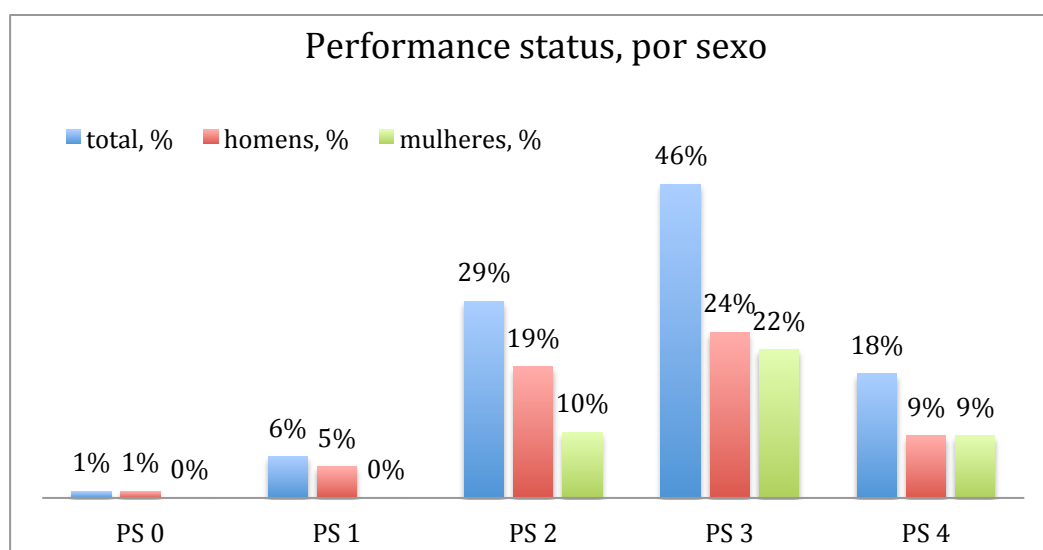


Gráfico 6: Performance status da população em estudo, aquando do questionário

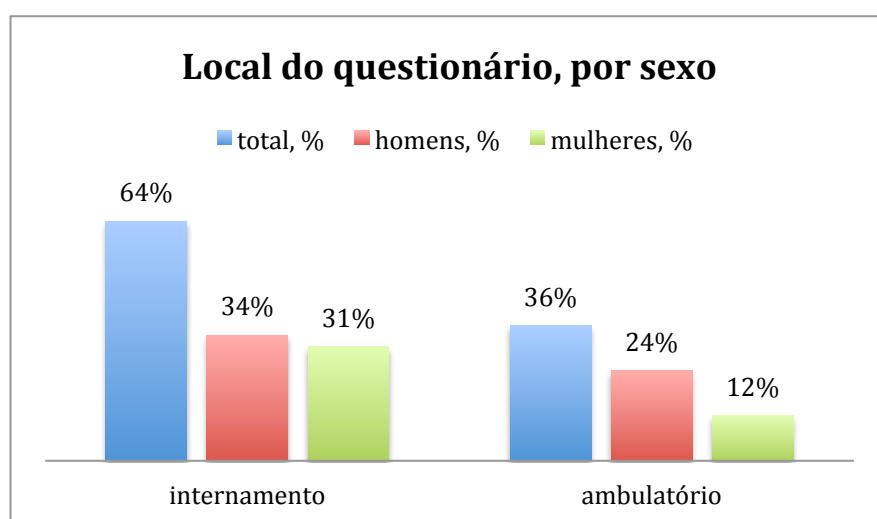


Gráfico 7: Distribuição da população pelo local do questionário, por sexo

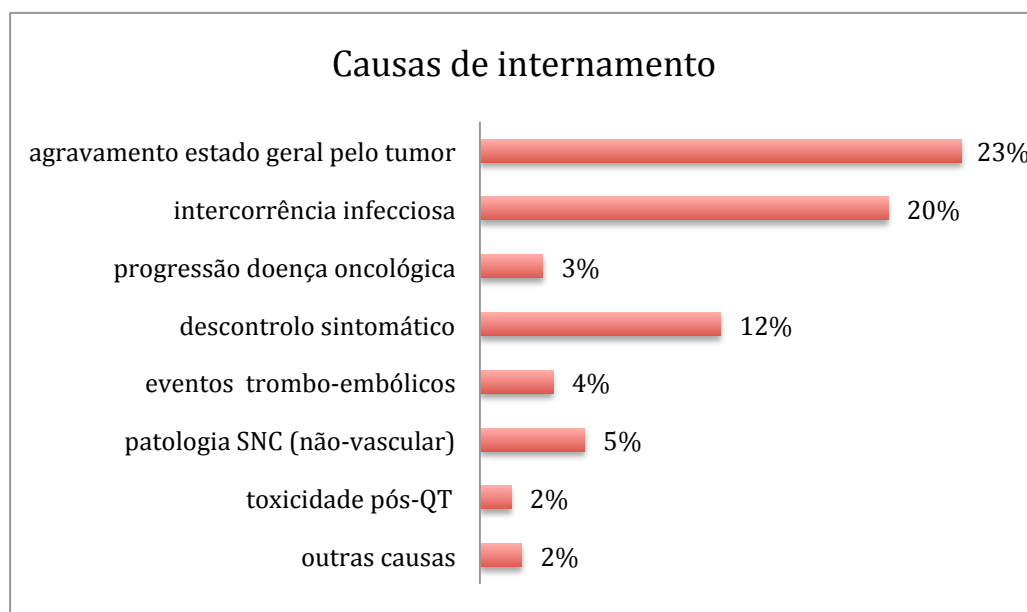


Gráfico 8: Causas de internamento dos doentes incluídos no estudo

Características dos tumores primários

As neoplasias mais frequentes foram os tumores do cólon e recto (19%), seguida dos tumores do tórax, predominantemente do pulmão (16%) e mama (13%) (gráfico 9). Por outro lado, destacam-se os tumores do ovário (5%), rim (4%) e urotélio (4%), como os menos frequentes. A diferença de frequência por sexos foi mais evidente nos tumores da próstata, mama, ovário, rim e carcinoma hepato-celular (gráfico 9). Os locais de metastização correspondem a todos os órgãos envolvidos por secundarização à altura do questionário. O fígado, osso e pulmões representam os órgãos mais frequentemente envolvidos, tal como representado na gráfico 10.

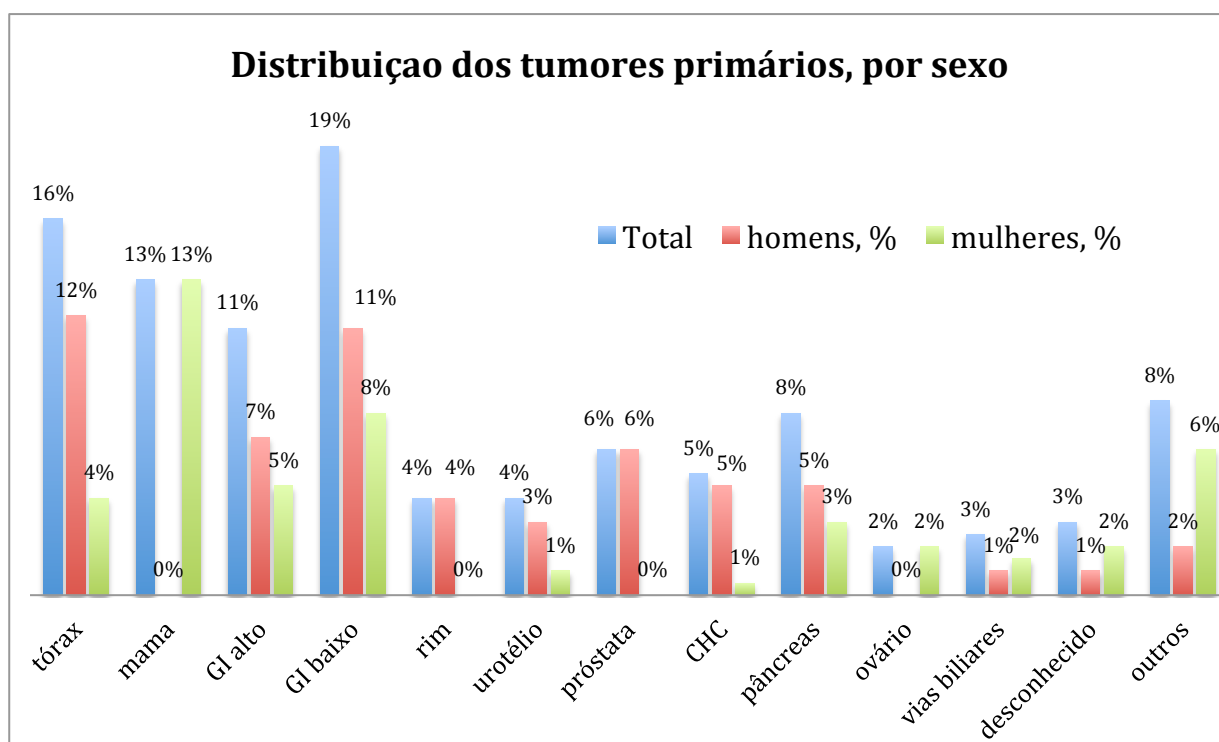


Gráfico 9: Distribuição dos tumores primários, por sexo

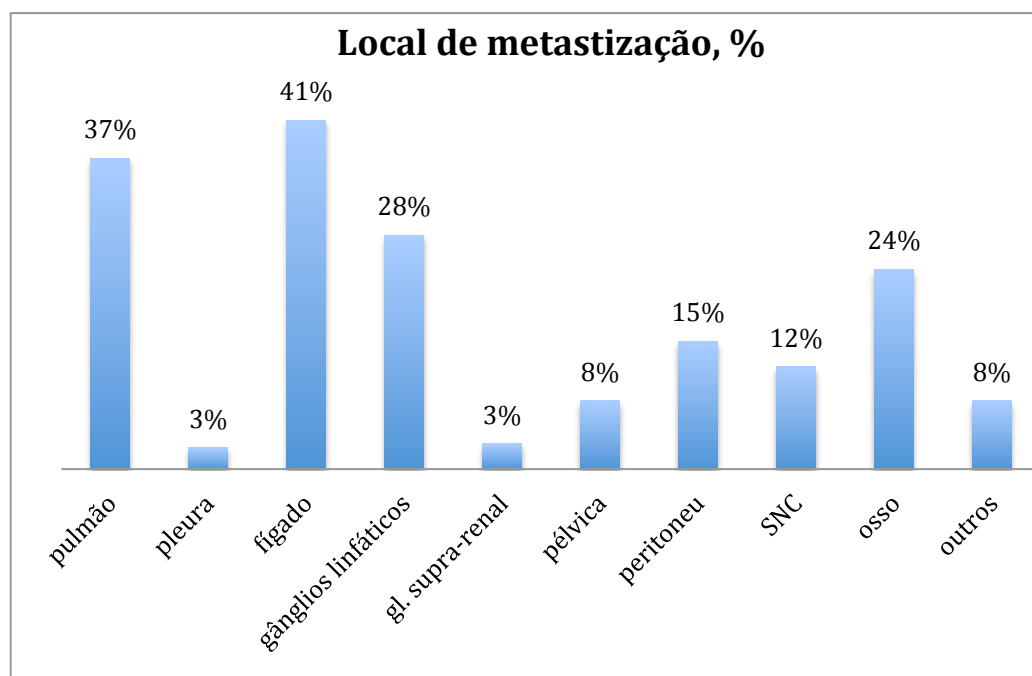


Gráfico 10: Distribuição da população por local de metastização

Na população em estudo, cerca de 40% não chegou a receber tratamento oncológico específico. Do grupo que recebeu algum tipo de tratamento oncológico – quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia ou terapêutica-alvo, a mediana de tempo entre o último tratamento e a data de inclusão foi de 41 dias (0-1427).

Medicação

A medicação presente no momento da referenciação está representada no gráfico seguinte (gráfico 11). Os analgésicos não-opioides foram a classe farmacológica mais frequentemente utilizada, ao contrário dos neurolépticos, utilizados em menos de um quinto dos casos. Foram usados opioides em cerca de metade dos casos. Nestes, a DEMD média foi de 97 mg, e a DEMD mediana de 13 mg (gráfico 12).

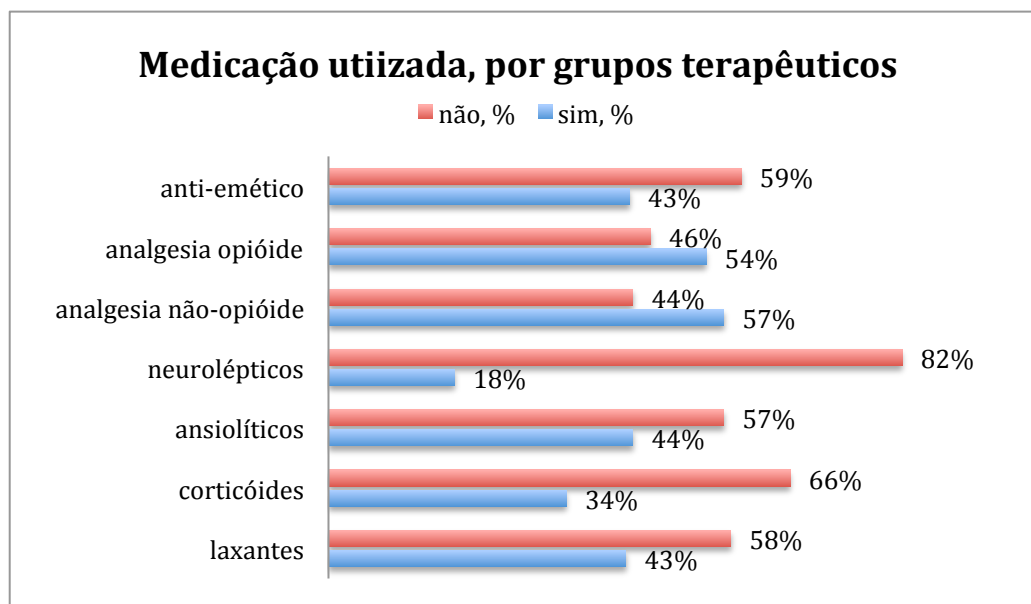


Gráfico 11: Medicação prescrita no momento de inclusão no estudo

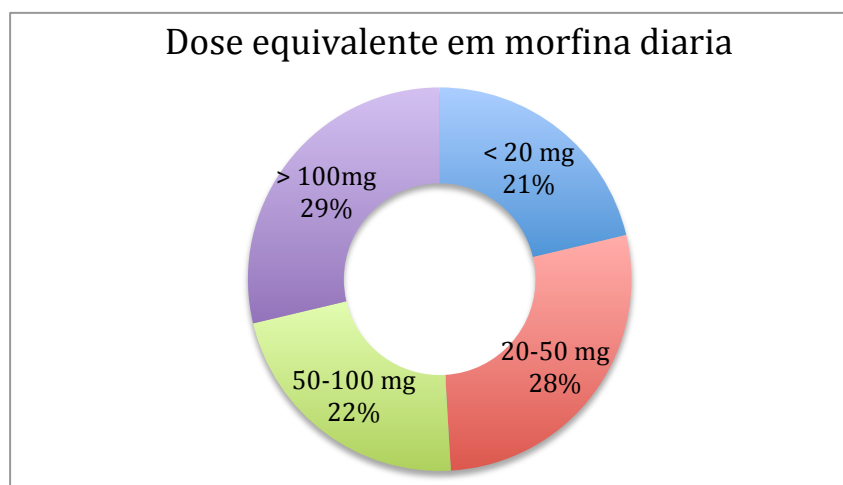


Gráfico 12: DEMD dos doentes com prescrição de analgesia opióide

A medicação concomitante está resumida na tabela 5. Na maioria de doentes medicados com opióides, foi também prescrito analgesia não opióide (67%), bem como laxantes (54%). As benzodiazepinas foram prescritas em 44% da coorte. Em quase dois terços deste grupo (62%), foram concomitantemente prescritos analgésicos opióides. Já a corticoterapia foi prescrita em aproximadamente um terço da população, sendo que nestes doentes, os anti-eméticos foram necessários em menos de metade dos casos (43%).

medicação	N\medicação	opióides	não-opióides	benzodiazepinas	neurolépticos	laxantes	esteróides	anti-eméticos
opióides	108	-	72	54	24	58	45	56
não-opióides	113	72	-	58	20	52	42	63
benzodiazepinas	87	54	58	-	16	43	33	46
neurolépticos	36	24	20	16	-	20	15	16
laxantes	85	58	52	43	20	-	36	48
esteróides	69	45	42	33	15	36	-	30
anti-eméticos	86	56	63	46	16	48	30	-

Tabela 5: Medicação prescrita aquando da inclusão no estudo (n=número de doentes)

Resultado laboratorial (PCR)

As análises laboratoriais foram consultadas, tendo sido realizado PCR no soro em 77% dos doentes. Dos doentes com valor de PCR disponível, praticamente em todos os casos, o valor estava acima do limite superior do normal, sendo o valor médio 101 mg/L, e o valor mediano 75 mg/L. Mais de metade dos doentes (56%) apresentou um valor de PCR 10 vezes acima do normal (gráfico 13).

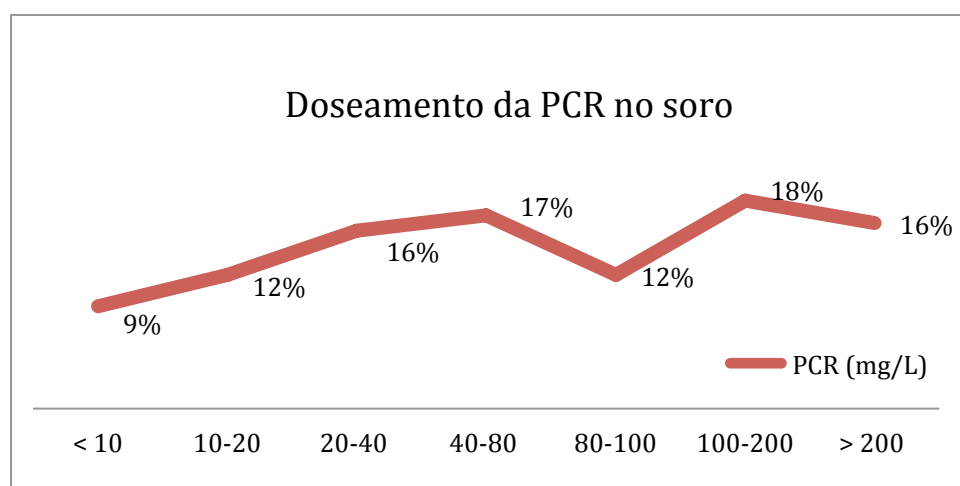


Gráfico 13: Nível sérico da PCR dos doentes em estudo

Prevalência dos sintomas

A prevalência dos sintomas estudados no presente trabalho está resumida no gráfico 14. O cansaço (88%, IC 95% 83-92.5), falta de bem-estar (84%, IC 95%: 78.9-88.7) e boca seca (82%, 95%IC: 76.5-87.0) foram os mais frequentes, enquanto que os vômitos (24%, IC 95%:18.1-29.9), e os soluços (19.1%, IC 95%:13.6-24.6) foram os menos frequentes.

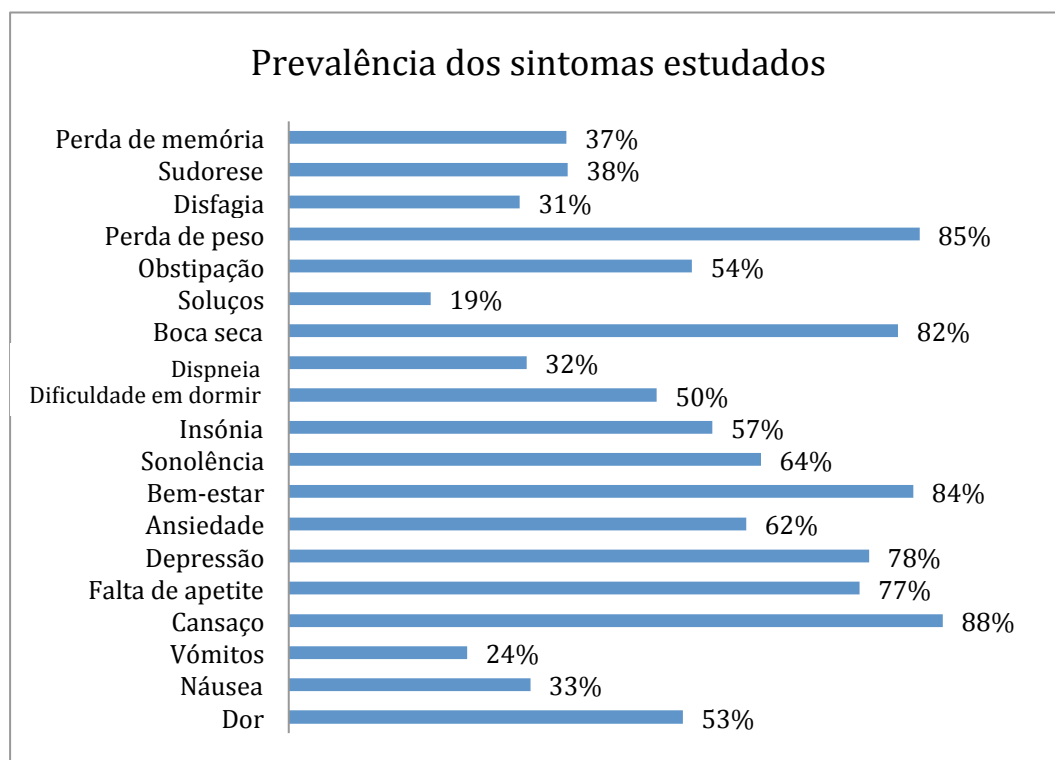


Gráfico 14: Prevalência dos sintomas em estudo

Clusters de sintomas

A análise estatística foi feita com o método de análise hierárquica. O resultado do teste estatístico Kaiser-Meyer-Olkin foi 0.68, o que reflete uma amostra adequada para este método. Foi considerado significativo um factor de carga superior a 0.4. O resultado estatístico foi depois validado clinicamente. Foram identificados neste estudo 4 CS principais: gastro-intestinal (dor, náusea e vômitos); desconforto oral (disfagia, boca seca, soluços); neuro-psicológico (cansaço, perda de apetite, depressão, ansiedade e bem estar); padrão de sono (sonolência, insônia, dificuldade em dormir) (tabela 6).

Sintoma	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Dor	0.41	0.42	-0.02	-0.11
Cansaço	0.68	-0.02	0.02	0.12
Sonolência	0.33	0.11	0.42	0.41
Náusea	0.28	0.65	0.14	0.09
Perda de apetite	0.46	0.27	-0.04	0.27
Dispneia**	0.31	-0.33	0.40	0.41
Depressão	0.67	0.16	0.16	0.03
Ansiedade	0.46	0.20	0.20	0.18
Bem-estar	0.80	0.02	0.10	-0.02
Vômitos	0.02	0.83	0.03	0.11
Obstipação*	0.28	0.35	-0.06	0.15
Perda de peso*	0.37	0.11	0.06	0.29
Disfagia	0.05	-0.04	0.06	0.74
Boca seca	0.25	0.13	0.06	0.64
Soluços	-0.28	0.45	0.11	0.53
Sudorese*	0.34	0.15	-0.05	0.22
Insônia	0.17	0.08	0.88	0.07
Dificuldade em dormir	0.09	0.12	0.85	0.10
Perda de memória*	0.22	0.22	0.11	-0.14

Tabela 6: Análise factorial dos sintomas (factor carga > 0.4)

* factor carga < 0.4 ;

** sem significado clínico

Prevalência dos clusters

Apresentamos a prevalência dos diferentes sintomas que compõem os clusters identificados (tabela 7). O cluster identificado como mais frequente foi o cluster neuro-psicológico, presente em dois terços dos casos (68%). Por outro lado, em cerca de um quarto dos casos a dificuldade em dormir esteve presente (23%). Com menor frequência, foram identificados os clusters gastro-intestinal e desconforto oral com 10 e 9%, respetivamente.

Cluster	N	%
gastro-intestinal		
dor	15	78.9
nauseas	17	89.5
vómitos	15	89.5
≥ 50% sintomas cluster	19	9.5
neuro-psicológico		
cansaço	117	86.0
depressão	120	88.2
ansiedade	89	65.4
bem-estar	123	90.4
falta de apetite	76	55.9
≥ 50% sintomas cluster	136	68.0
perturbação de sono		
sonolência	24	53.3
insónia	39	86.7
dificuldade em dormir	39	86.7
≥ 50% sintomas cluster	45	22.5
desconforto oral		
disfagia	16	88.9
boca seca	18	100.0
soluços	5	27.8
≥ 50% sintomas cluster	18	9

N= número de doentes com cluster presente

%= percentagem estimada

Tabela 7: Clusters de sintomas identificados no presente estudo, com respectiva composição por sintomas

Também analisámos os factores relacionados com a presença de um cluster em particular (tabela 8). Deste modo, o cluster gastro-intestinal foi mais comum em doentes do sexo feminino (15% versus 5%, $p<0.005$), em doentes com outros tumores que não cancro do pulmão (100% versus 0%, $p<0.024$). O cluster neuro-psicológico foi mais frequente em doentes com ECOG PS > 2 (77% versus 58%, $p=0.006$). Também neste grupo de doentes com ECOG PS > 2, o cluster perturbação do sono esteve mais vezes presente (39% versus 6%, $p=0.006$). Não se detectaram diferenças entre os diferentes parâmetros e a presença do cluster desconforto oral. Diferenças entre homens e mulheres apenas foram detectadas no cluster

gastrointestinal. Também não se detectaram diferenças quanto à idade e presença de clusters.

Factores	GI		NP		PS		DO	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Idade (anos)								
> 70	85 (91)	8 (9)	33 (37)	56 (67)	74 (80)	19 (20)	84 (93)	6 (7)
≤ 70	92 (89)	11 (11)	22 (22)	78 (78)	77 (75)	26 (25)	87 (89)	11 (11)
Sexo								
Masculino	110 (95)	6 (5)*	35 (31)	77 (69)	90 (78)	26 (22)	102 (91)	10 (9)
Feminino	71 (85)	13 (15)	22 (27)	59 (73)	65 (77)	19 (33)	72 (90)	8 (10)
ECOG PS								
0-2	65 (92)	6 (8)	28 (42)	39 (58)	65 (92)	6 (8)	65 (94)	4 (6)
3-4	115 (90)	13 (10)	29 (23)	96 (77)*	89 (70)	39 (30)*	108 (89)	14 (11)
Tumor primário								
neo pulmão	34 (100)	0 (0)*	13 (39)	20 (61)	27 (79)	7 (21)	28 (85)	5 (15)
neo digestivo	68 (87)	10 (13)	21 (28)	54 (72)	155 (72)	45 (28)	69 (90)	8 (10)

GI: gastro-intestinal; NP: neuro-psicológico; PS: perturbação do sono; DO: desconforto oral

* $p < 0.05$

Tabela 8: Distribuição dos CS identificados, de acordo com os factores idade, sexo, ECOG PS e tumor primário

Sobrevivência

A mediana de seguimento da coorte em estudo foi de 12.5 meses. Neste período, a mortalidade global foi de 73% (gráfico 15). A sobrevivência mediana foi de 1.3 meses (IC 95%, 0.9-1.7). Não houve diferença entre o sexo e a sobrevivência global dos doentes em estudo ($p = n.s.$).

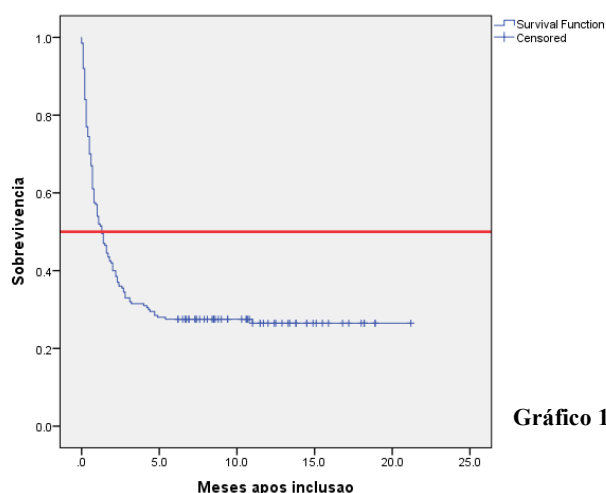


Gráfico 15: Curva de sobrevivência da coorte após inclusão no estudo

O *status* funcional dos doentes interferiu no prognóstico dos doentes: aqueles com capacidade para deambular (PS < 3) viveram uma mediana de 3.1 meses (IC 95%, 1.1-5.1), enquanto que os doentes limitados funcionalmente (PS >2) viveram 0.8 meses (IC 95%, 0.6-1.0) ($p<0.001$) (gráfico 16).

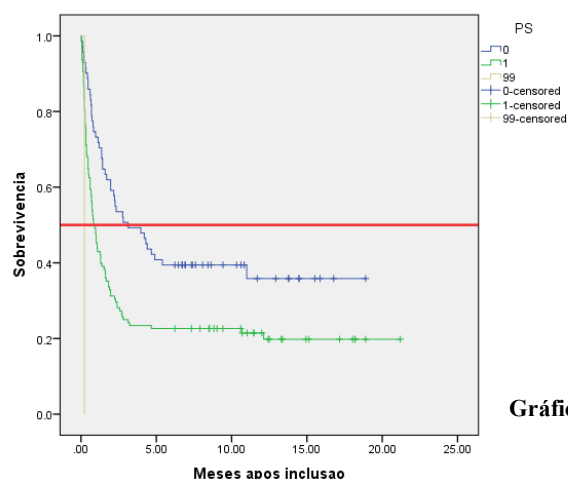


Gráfico 16: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao PS

O local de questionário também teve influência no prognóstico: os doentes em ambulatório viveram uma mediana de 2.8 meses (IC 95%, 1.1-4.5), comparado com os 0.7 meses (IC 95%, 0.5-0.9) dos doentes internados ($p<0.001$) (gráfico 17).

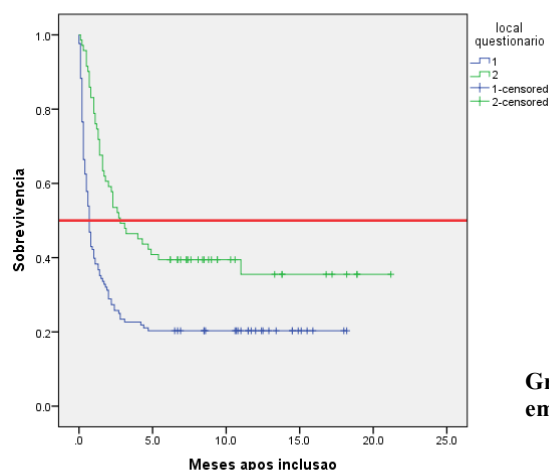


Gráfico 17: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao local do questionário

A sobrevivência do grupo de doentes em que o tratamento oncológico foi suspenso foi de 1.4 meses (IC 95%, 0.9-1.9), comparado com os 1.3 meses (IC 95%, 0.3-2.3) no grupo que não chegou a receber tratamento específico ($p=n.s.$) (gráfico 18).

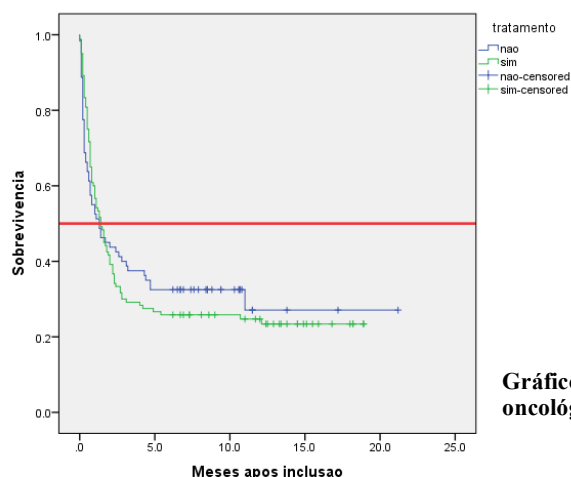


Gráfico 18: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao tratamento oncológico prévio

Marcador serológico PCR

A coorte foi dividida de acordo com o valor sério de PCR (gráfico 19). Os doentes com PCR > 10x valor normal (50 mg/L), viveram uma mediana de 0.7 meses (IC 95%, 0.5-0.9), comparado com os 2 meses no grupo de doentes com PCR <50mg/L (IC 95%, 0.9-3.1)($p=0.001$) (gráfico 19).

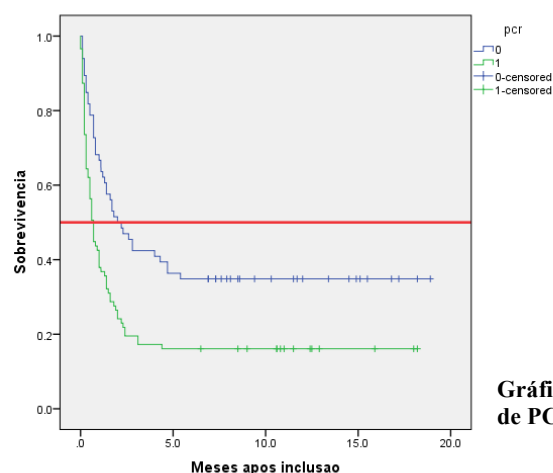


Gráfico 19: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao nível de PCR no soro

Intensidade dos sintomas

Estudámos o impacto da intensidade de cada sintoma individual no prognóstico dos doentes. Considerámos os sintomas clinicamente significativos (ESAS >2, Likert >1), como referido anteriormente. Os sintomas graduados em ESAS >6 ou Likert >3, foram classificados com intensos; ao invés os sintomas graduados em $2 < \text{ESAS} < 7$ ou $1 < \text{Likert} < 4$, foram chamados pouco intensos.

A intensidade dos sintomas dor, náuseas, vômitos, disfagia, falta de apetite, dispneia, ansiedade, insónias, dificuldade em dormir, sudorese e soluços não teve impacto na sobrevivência dos doentes ($p=\text{n.s.}$), conforme representado nos gráficos 20 a 31.

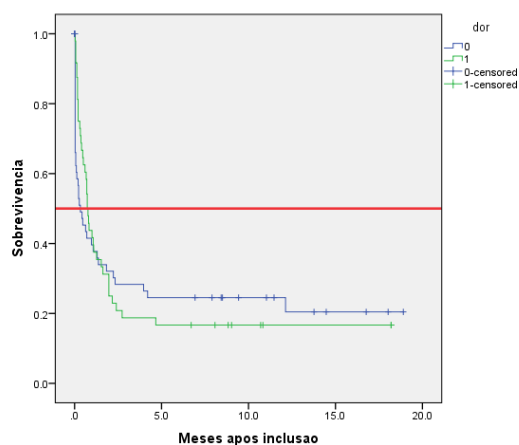


Gráfico 20: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dor

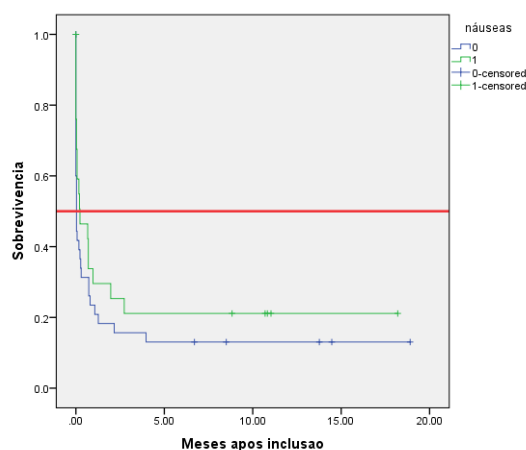


Gráfico 21: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade das náuseas

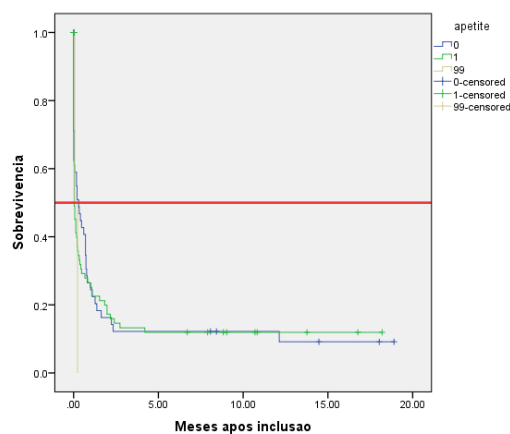
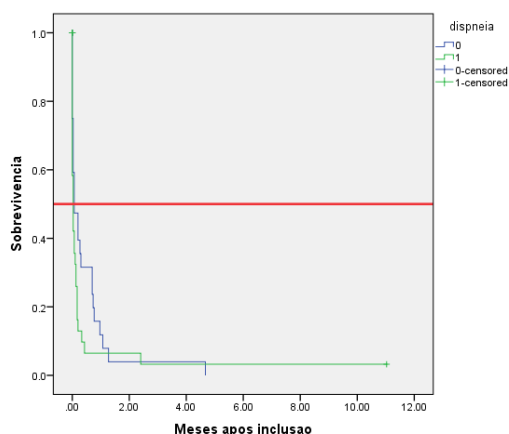


Gráfico 22: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dispneia

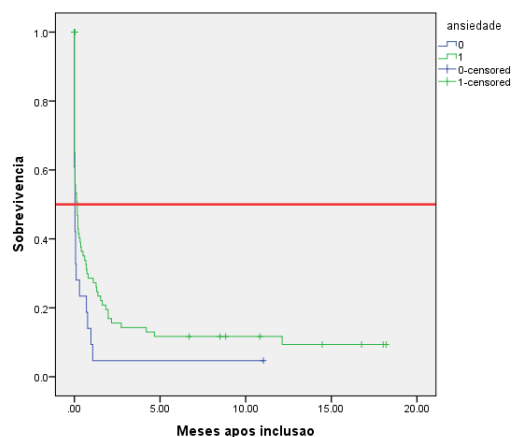


Gráfico 23: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da falta de apetite

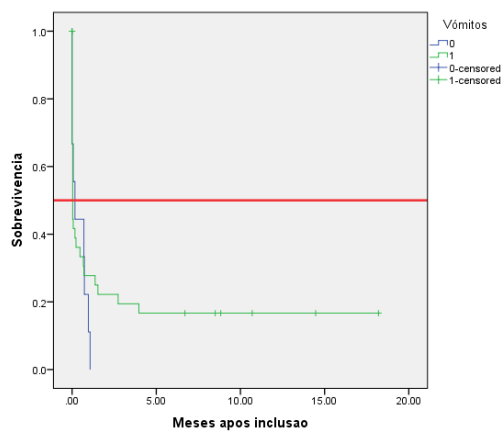


Gráfico 24: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da ansiedade

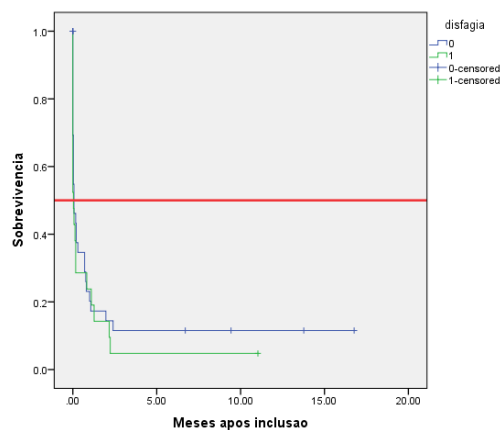


Gráfico 25: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade dos vômitos

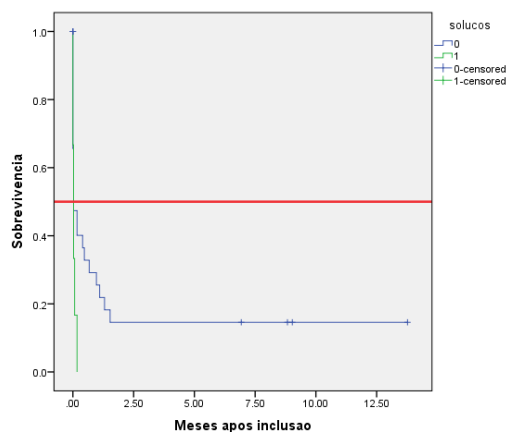


Gráfico 26: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da disfagia

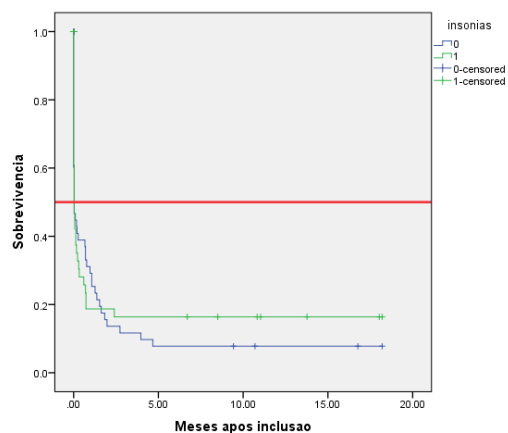


Gráfico 27: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade dos soluços

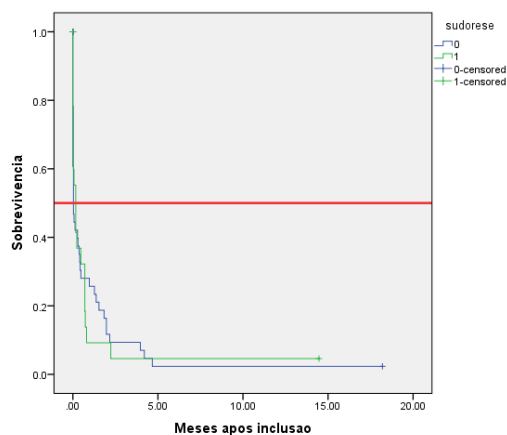


Gráfico 28: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade das insônias

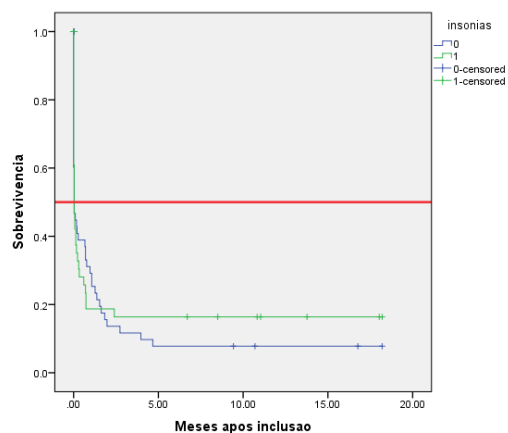
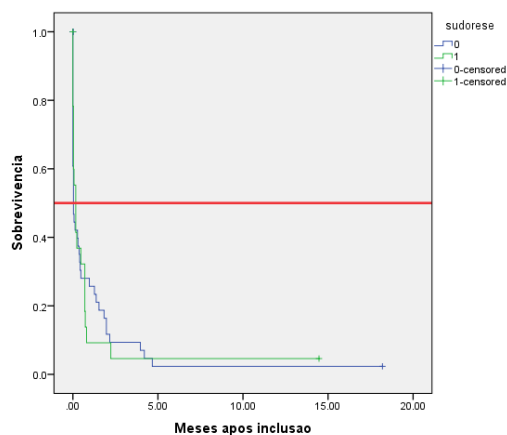


Gráfico 29: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da sudorese



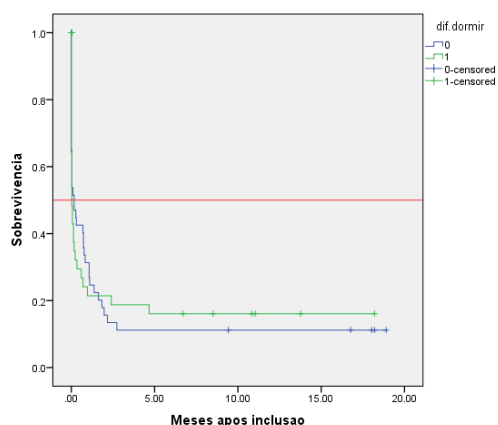


Gráfico 30: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da dificuldade em dormir

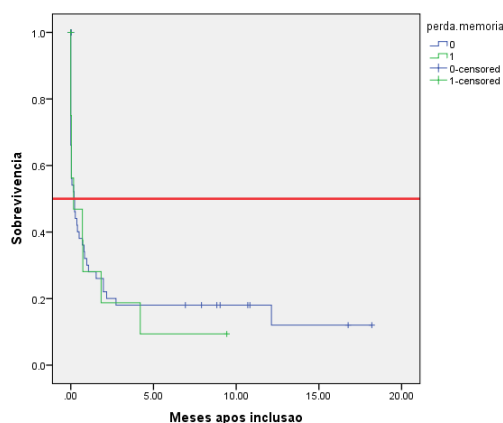


Gráfico 31: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da perda de memória

Já a intensidade dos sintomas cansaço ($p=0.008$), depressão ($p=0.025$), falta de bem estar ($p=0.015$), obstipação ($p=0.029$), sonolência ($p=0.001$), perda de peso ($p=0.006$) e boca seca ($p=0.026$) teve um impacto significativo na sobrevivência da coorte. As diferenças entre as medianas de sobrevivência estão resumidas na tabela 9 e as curvas de sobrevivência representadas nos gráficos 32 a 38.

Sintomas	Sobrevivência mediana, meses		valor p
	sintoma pouco intenso (limites)	sintoma intenso (limites)	
cansaço	0.77 (0.33-1.21)	0.03 (0.00-0.06)	0.008
bem-estar	0.03 (0.01-0.06)	0.17 (0.08-0.26)	0.015
depressão	0.03 (0.01-0.05)	0.17 (0.04-0.30)	0.025
sonolência	0.97 (0.53-1.41)	0.03 (0.02-0.05)	0.001
boca seca	0.20 (0.00-0.41)	0.07 (0.00-0.16)	0.026
obstipação	0.47 (0.08-0.86)	0.13 (0.00-0.31)	0.029
perda de peso	0.27 (0.01-0.54)	0.03 (0.01-0.05)	0.006

Tabela 9: Tempo mediana de sobrevivência de acordo com a intensidade dos sintomas cansaço, falta de bem-estar, depressão, sonolência, boca seca, obstipação e perda de peso

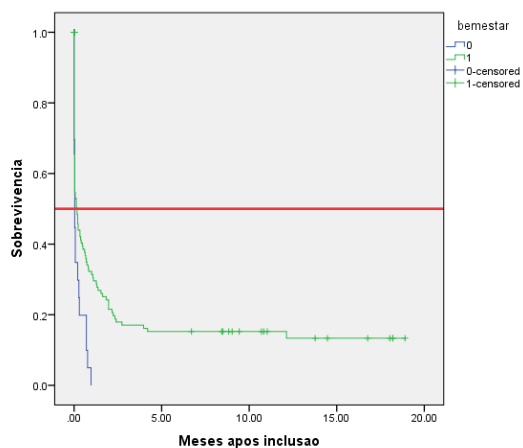


Gráfico 32: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade do nível de bem-estar

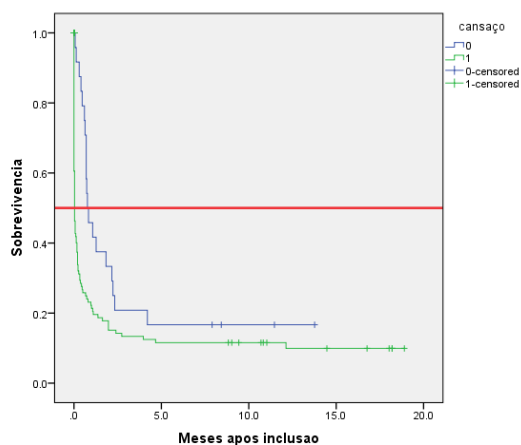


Gráfico 33: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade do cansaço

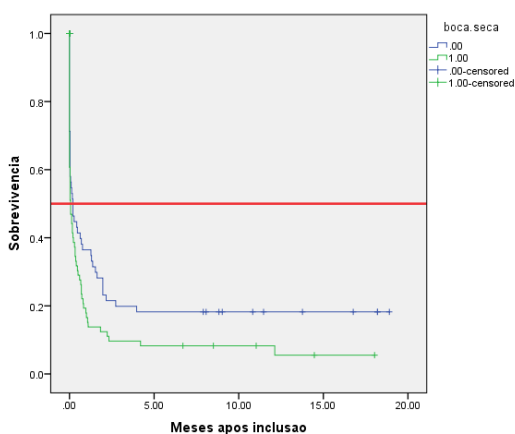


Gráfico 34: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da boca seca

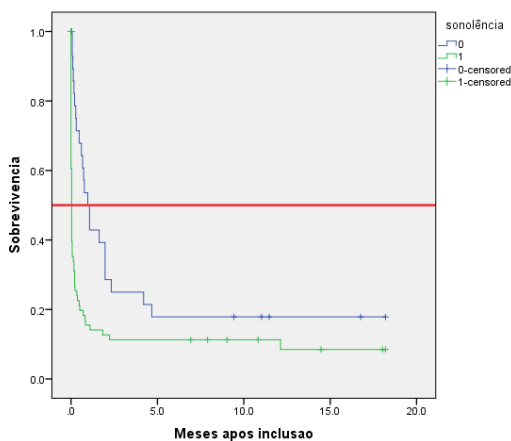


Gráfico 35: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da sonolência

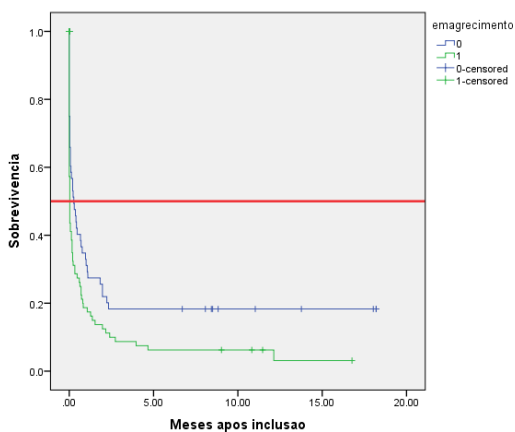


Gráfico 36: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da perda de peso

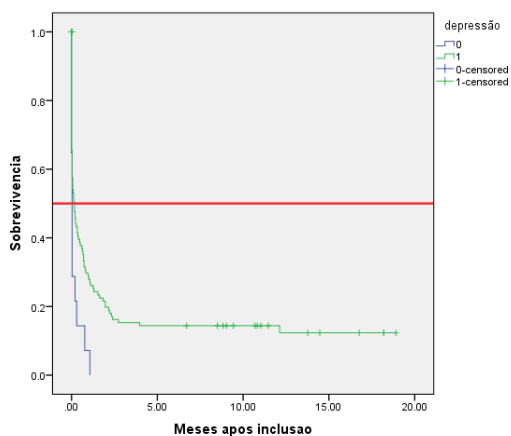


Gráfico 37: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da depressão

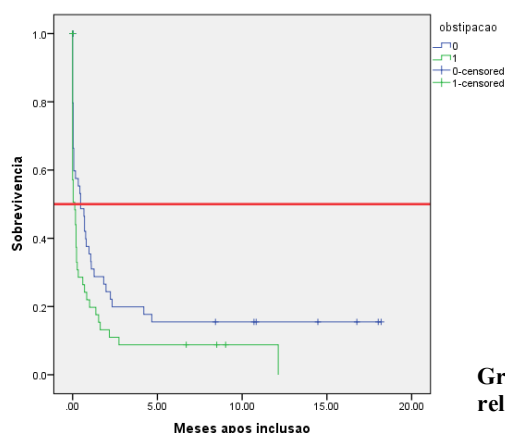


Gráfico 38: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a intensidade da obstipação

Clusters de sintomas

Avaliámos o efeito da presença de cada cluster na sobrevivência dos doentes. A presença de 2 clusters esteve associada a um risco aumentado de morte no modelo univariado: cluster neuro-psicológico (cansaço, perda de apetite, depressão, ansiedade e falta de bem estar) e desconforto oral (disfagia, boca seca, soluços) (gráficos 39, 40). Assim, os doentes com o cluster neuro-psicológico viveram uma mediana de 30 dias (IC 95%, 18-42) após inclusão, comparado com os 72 dias (IC 95%, 0-156) dos doentes sem este cluster ($p=0.010$). Já os doentes com o cluster desconforto oral viveram uma mediana de 14 dias (IC 95%, 7.8-20.3) após inclusão, comparado com os 42 dias (IC 95%, 26.7-59.4) dos doentes com este cluster ausente ($p=0.008$).

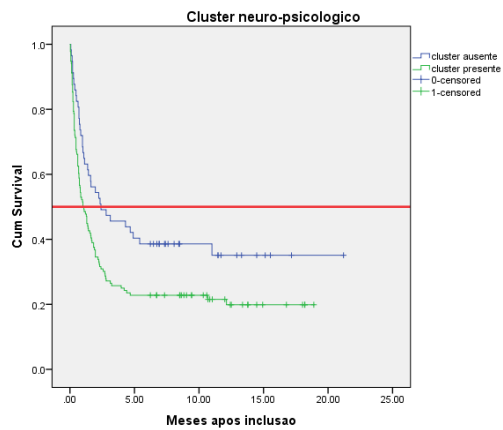


Gráfico 39: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster neuro-psicológico

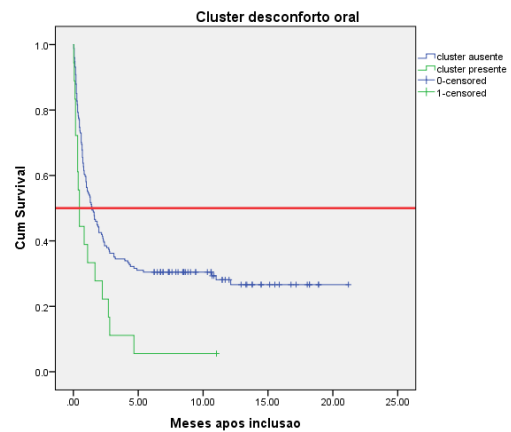


Gráfico 40: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster desconforto oral

Os clusters gastro-intestinal (dor, náusea e vômitos) e padrão de sono (sonolência, insônia, dificuldade em dormir) não tiveram impacto na sobrevivência dos doentes ($p=n.s.$) (gráficos 41, 42).

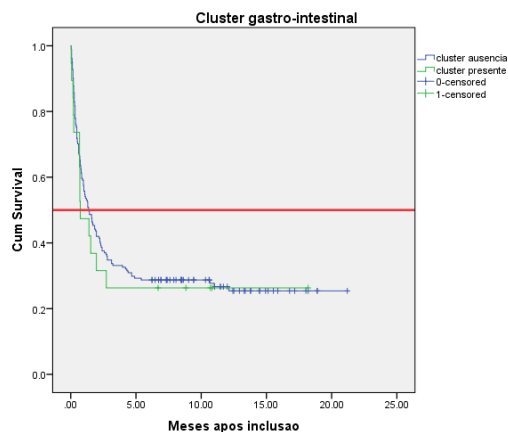


Gráfico 41: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster gastro-intestinal

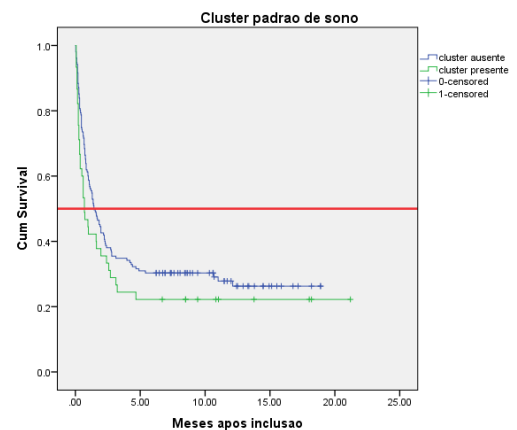


Gráfico 42: Curvas de sobrevivência da coorte em relação a presença do cluster padrão de sono

Número de clusters

As estimativas kaplan-Meier de sobrevivência para o número de clusters presente na população em estudo estão presentes na tabela 10. A sobrevivência mediana dos doentes com 2 ou mais clusters foi de 21 dias (95% IC, 16.8-25.2). Pelo contrário, a sobrevivência mediana foi de 48 dias (95% IC, 34.8-60.9) e de 84 dias (95% IC, 0-189), para os doentes com 1 ou 0 clusters, respectivamente (gráfico 43).

	0 (n= 54)		1 (n=87)		2-4 (n=59)		
	N	%(a)	N	%(a)	N	%(a)	valor p
Tempo de seguimento (meses)							
1	30	55.6	52	59.8	23	40.0	p=0.006*
2	18	33.3	33	37.9	17	28.8	

N= número em risco em cada período de tempo

*p≤0.05 (teste log-rank para os limites de seguimento)

(a) percentagem estimada de sobrevivência

Tabela 10: Estimativa de sobrevivência de acordo com o numero de clusters presentes na população em estudo

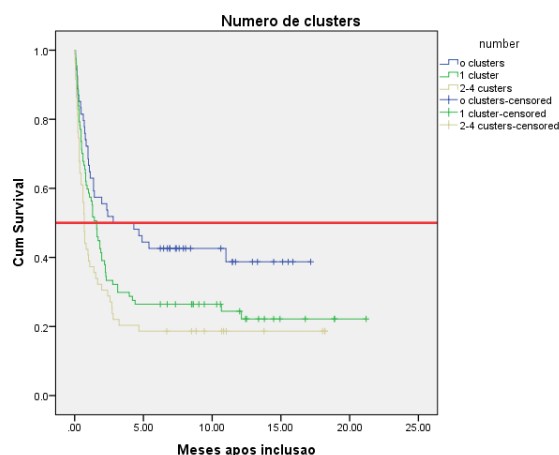


Gráfico 43: Curvas de sobrevivência da coorte em relação ao número de clusters presente

Não houve diferença entre o tratamento oncológico prévio e a identificação dos clusters em ambos os grupos, de acordo com a tabela 11 ($p=n.s.$).

	0 (n= 54)		1 (n=87)		2-4 (n=59)		
Tratamento oncológico prévio	N	%(a)	N	%(a)	N	%(a)	valor p
sim	29	24.4	59	49.6	31	26.1	$p=n.s.*$
não	25	30.9	28	34.6	28	34.6	

N= número em risco em cada período de tempo

* $p \leq 0.05$ (teste log-rank para a diferença entre tratamento prévio)

(a) percentagem estimada do tratamento oncológico

Tabela 11: Estimativa de sobrevivência da população de acordo com o tratamento oncológico prévio

Medicação

O impacto dos diferentes grupos farmacológicos foi também estudada neste contexto. A utilização de analgesia opióide teve um impacto negativo no prognóstico dos doentes, já que a sobrevivência mediana foi de 2.4 e 1.0 meses (IC 95%, 1.3-3.5; 0.8-1.2) para o grupo com e sem analgesia opióide prescrita, respectivamente ($p=0.004$) (gráfico 44). Não foram detectadas diferenças com significado estatístico entre a utilização de corticoterapia, anti-eméticos, laxantes, neurolépticos, ansiolíticos e analgesia não-opióide e a sobrevivência global da população em estudo ($p=n.s.$).

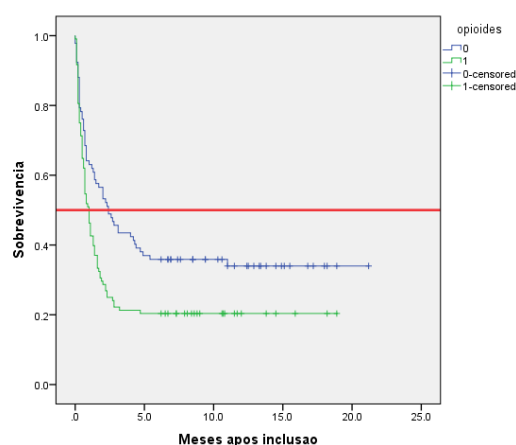


Gráfico 44: Curvas de sobrevivência da coorte em relação presença de analgesia opióide

Discussão dos Resultados

Características demográficas

Identificámos uma população com uma mediana de idades de 70 anos e maioritariamente do sexo masculino, o que podemos considerar expectável. O cancro é um dos 5 principais causas de morte na sociedade em geral, e é a principal causa de morte em mulheres entre os 40 e 79 anos e homens entre 60 e 79 anos.¹⁰³ Noutros estudos de CS em doentes oncológicos com doença avançada, a mediana de idades foi ligeiramente inferior, variando entre 65 e 66 anos de idade mediana.^{80,81} Ainda assim, o nosso resultado está em linha com a história natural desta doença. A doença oncológica continua a ser mais frequente em homens do que em mulheres, num ratio de 1.1:1. Apesar disso, nos últimos 20 anos, assistiu-se a uma maior redução da mortalidade por cancro nos no sexo masculino (21%), *versus* 12.3% nas sexo feminino.¹⁰³

Também o nível de escolaridade da população em estudo merece algumas considerações. Com 10% de analfabetos, 59% com o ensino básico e apenas 7% de doentes com o ensino superior, o nível educacional da população em estudo é muito inferior à média dos países da OCDE.¹⁰⁴ No entanto, a comparação deve ser feita com as estatísticas de Portugal (2011), onde a percentagem de pessoas analfabetas, com o ensino básico, secundário e superior é cerca de 5%, 70%, 15% e 12%, respectivamente.¹⁰⁵ Destaca-se na generalidade um menor nível educacional, com uma taxa de analfabetização superior e um menor número de licenciados.

Alguns aspectos ajudam a explicar esta diferença. Portugal tem diminuído a diferença no nível educacional para a média europeia nos últimos anos, à custa do aumento crescente dos números da Educação nas populações mais jovens. Porém, as estatísticas nacionais apresentadas não estão ajustadas às diferentes faixas etárias. Assim, neste estudo e com uma

população com mediana de idades de 70 anos, admite-se que o nível educacional mais baixo reflita a realidade desta faixa etária e não a realidade do país. Por outro lado, um número crescente de doentes oncológicos tem sido tratado pelas Instituições privadas de saúde, principalmente aqueles com maior capacidade financeira e/ou com seguros de saúde. Admite-se pois, que este efeito de transferência, leve a “esvaziar” os hospitais públicos dos doentes com mais recursos e com maior formação.

Características dos tumores primários

Neste estudo, parece-nos interessante comparar a frequência relativa dos diferentes tumores com as estatísticas internacionais de mortalidade por cancro (uma vez que não podemos comparar frequência de doença metastizada para os diferentes tumores).

Salientamos que a mortalidade observada no nosso estudo foi de aproximadamente 76%. Por esta razão, a comparação da taxa de mortalidade por cancro com a frequência de doentes com cancro avançado, apesar de útil, carece de valor vinculativo. De facto, a progressão de doença oncológica leva inevitavelmente à morte, porém estes casos não correspondem necessariamente ao mesmo número de mortes por cancro, num determinado período de tempo, podendo sempre haver casos excepcionais de sobrevivência designados “outliers”. Isso explica a mortalidade observada inferior a 100%. Tendo este facto presente, algumas considerações podem ser feitas a este respeito.

Nas publicações mais recentes, os tumores do pulmão (26-31%), mama (15%), próstata (10%) e cólon e recto (gastrointestinal baixo, 8-9%) são os principais tumores responsáveis pela mortalidade relacionada com o cancro.¹⁰³ Se por um lado, a frequência dos tumores de mama está em linha com o publicado (13%), por outro lado, observou-se um menor número de doentes com cancro do pulmão (16%) e próstata (6%) e um aumento do

número de doentes com tumores gastrointestinais baixos (19%). Também em tumores com menor incidência, como é o caso dos tumores primários do fígado e vias biliares (4%) bem como tumores do estômago e esófago (gastrointestinal alto, 3%), a mortalidade reportada é inferior em metade e em um quarto à frequência de doentes observados no nosso estudo. O facto de o CHLC ser um centro regional de referência para as doenças do fígado e do tracto gastrointestinal superior, leva a que os doentes sejam ali tratados e seguidos. Por outro lado, a enfermaria de Gastroenterologia está fisicamente localizada no HSAC, o que pode constituir um factor que interferiu no perfil de doentes incluídos nesta coorte.

Já os tumores do tracto urinário (rim e urotélio) com cerca de 4 a 6% do total, tiveram uma representação semelhante ao reportado na literatura, representando igual taxa de mortalidade.

Interessa destacar que não foram incluídos doentes com neoplasias hematológicas. Procurámos excluir doenças biologicamente tão diferentes, com tratamentos e evolução distintos. Entre as grandes diferenças entre tumores sólidos e hematológicos, destacamos o conceito de doença metastática, as comorbilidades (como as razões de internamento hospitalar), toxicidade dos tratamentos, o número de ferramentas validadas e o contacto menos frequente e mais tardio com a Medicina Paliativa.^{106,107}

Uma vez que tanto a doença como os tratamentos podem causar sintomas com diferentes graus de complexidade, era importante diminuir o factor tratamento, pelo que a exclusão dos doentes em tratamento activo se impunha. No nosso estudo, cerca de 60% recebeu algum tipo de tratamento oncológico antes de ser incluído no estudo, com um intervalo mediano de 41 dias até ao recrutamento.

Neste caso, o tratamento oncológico prévio ao momento de inclusão foi um factor que não influenciou o prognóstico dos doentes. Apesar disso, não sabemos quanto tempo depois o efeito dos tratamentos oncológicos desaparece, também conhecido como “período de wash-

out”. Parece-nos que 6 semanas pode ser considerado um tempo razoável, uma vez que é superior à semi-vida dos fármacos usados em Oncologia e permite a recuperação biológica pós-quimioterapia.

Um resultado interessante é saber que a sobrevivência mediana dos doentes após suspensão de tratamento oncológico foi de apenas 6 semanas. Também outros estudos sugerem que o tratamento oncológico é suspenso demasiado tarde e muito perto do final da vida dos doentes, onde os seus benefícios são, no mínimo, questionáveis.⁹⁴ São muitos os factores que ajudam a explicar este facto. Em pelo menos um terço dos casos, os Oncologistas são optimistas em relação ao prognóstico dos doentes e em até 60% dos casos, o prognóstico não é discutido com os doentes e a maior parte do tempo é dedicado a discutir opções terapêuticas.¹⁰⁸ Por isso, não surpreende que quase 25% dos doentes tem conhecimento do seu prognóstico nas salas de espera e não nos consultórios, com o médico.¹⁰⁹ Por outro lado, quando o prognóstico é discutido, até um terço dos doentes continua a achar que recebe quimioterapia com intuito curativo.¹¹⁰ E em geral, os doentes aceitam uma taxa de resposta à quimioterapia mais baixa que os seus clínicos (médicos e enfermeiras), mesmo quando o tratamento envolve níveis elevados de toxicidade.¹¹¹

Sintomas – associação em clusters

Foram identificados neste estudo 4 CS principais: gastro-intestinal (dor, náusea e vômitos); desconforto oral (disfagia, boca seca, soluços); neuro-psicológico (cansaço, perda de apetite, depressão, ansiedade e falta de bem estar) e padrão de sono (sonolência, insónia, dificuldade em dormir). Por outro lado, os sintomas obstipação, perda de peso, sudorese, e perda de memória não se associaram a nenhum outro; ou no caso da dispneia, essa associação careceu de racional clínico.

Cluster gastro-intestinal

Este cluster foi identificado em 9.5% dos casos, sensivelmente metade do reportado noutros estudos.^{80,82} Os 3 sintomas que o compõem (dor, náuseas e vómitos) estão presentes na maioria destes casos, sem diferenças significativas. Por este motivo, as diferenças metodológicas entre os estudos podem estar na base das diferenças encontradas. Também importa referir que a baixa prevalência de tumores gastro-intestinais altos (11%) ou a relativa fraca utilização de opióides pode também ajudar a explicar esta diferença observada.

Verificámos que os sintomas anorexia e perda de apetite estão identificados noutro cluster, o que leva a sugerir uma causa fisiopatológica diferente, como tem vindo a ser reportado noutros trabalhos. Este facto vem suportar o conceito de saciedade precoce enquanto entidade independente e não um subgrupo de náusea.⁸¹ Por outro lado, a dor não se associou a depressão ou ansiedade. Embora estes sintomas possam coexistir ou ocorrer relacionados, os nossos dados sugerem que uma relação forte entre ambos possa ser exagerada.¹¹²

Cluster desconforto oral

Este cluster foi identificado em apenas 9%. Curiosamente, a frequência dos diferentes sintomas é distinta, com os sintomas disfagia e boca seca presentes maioritariamente (89-100%), ao contrário dos soluços, apenas presentes em menos de terço dos casos.

Esta associação desperta atenção clínica na medida em que um sintoma pode influenciar ou ser influenciado por outro sintoma do mesmo cluster. Podemos teorizar que o cluster sugere uma fisiopatologia comum. Neste estudo, os tumores da cabeça e pescoço e os tumores esófago representam menos de 5% desta população, o que nos leva a pensar que a disfagia

não se deve a uma obstrução física provocada pelo tumor mas antes, a outra etiologia. São várias as causas de boca seca ou xerostomia, das quais destacamos as causas farmacológicas, sobretudo opiáceos, bem como tratamentos prévios de quimioterapia - destacando a cisplatina - e radioterapia com envolvimento das glândulas salivares. A associação entre boca seca e dificuldade na deglutição suporta a hipótese de que a boca seca dificulte o processo de deglutição.¹¹³

Tanto quanto sabemos, não existe nenhum processo fisiopatológico conhecido que explique a relação dos soluços com os restantes sintomas, pelo que esta relação é desafiante. Admitimos que os soluços sejam causados por doença envolvendo os órgãos na cavidade abdominal superior, tais como fígado, estômago, pâncreas, estômago e transição gastro-esofágica, representados em cerca de 27% nesta população.¹¹⁴ Nestes tumores, a cisplatina é uma dos tratamentos de quimioterapia utilizados, podendo contribuir para a prevalência dos restantes sintomas. O possível efeito crónico da quimioterapia é desconhecido e não foi por nós abordado, pelo que este ponto fica por esclarecer com maior pormenor.

Cluster neuro-psicológico

O cluster que agrupa os sintomas cansaço, perda de apetite, depressão, ansiedade e bem estar esteve presente em 68%, tendo sido o cluster identificado mais vezes. Com frequências relativas entre 50% e 90% dos casos, podemos dizer que a prevalência dos diferentes sintomas foi relativamente equilibrada nestes doentes.

Este agrupamento parece corresponder na verdade a dois clusters já descritos na população oncológica: anorexia-caquexia (cansaço, perda de apetite) e o psicológico (depressão, ansiedade e falta de bem estar). O primeiro é frequentemente identificado, o que parece estar relacionado com a inflamação relacionada com o cancro, o que ajuda a explicar os valores

aumentados de PCR.^{80,115} Por este motivo, a utilização de megestrol, L-carnitina, talidomida ou mesmo corticoides têm sido tentados com este o objectivo de controlar este cluster, com resultados divergentes.^{116,117}

Também o agrupamento dos sintomas ansiedade e depressão enquanto cluster foi já descrito em diferentes tumores primários e fases da doença.⁸² Os nossos dados, interpretados em conjunto com outros estudos, indicam que os sintomas psicológicos ocorrem em conjunto e representam uma significativa causa de sofrimento para os doentes oncológicos, representado pelos 84% de falta de bem estar sentida pelos doentes. Este sofrimento parece não depender da quantidade de medicação ansiolítica e neuroléptica prescrita.

Cluster padrão de sono

O cluster que junta os sintomas de perturbação do sono (sonolência, insónia, dificuldade em dormir) foi identificado em menos de um quarto dos casos (23%). A prevalência dos 3 sintomas que o compõem situou-se entre os 53 e os 87%, com a sonolência ligeiramente menos frequente.

Noutros estudos em doentes oncológicos, esta associação está bem descrita e frequentemente incluída num grupo que engloba também a ansiedade e depressão.^{7,70} Ao considerar o comportamento destes sintomas na fase final de vida, apesar dos escassos estudos existentes, a prevalência dos sintomas depressão e ansiedade e a perturbação de sono diminuem em cerca de 5%.^{17,18} Por outro lado, a separação destes 2 grupos (ansiedade/depressão *versus* perturbação de sono) no nosso estudo pode dever-se a diferenças metodológicas (pela definição do número de clusters a obter). Independentemente da causa, quanto mais sintomas compõem um cluster, maior é a prevalência deste por razões de método (presença de pelo menos 50% dos sintomas). Estes factores ajudam a explicar porque a prevalência deste cluster,

englobando apenas os sintomas relacionados com o ciclo vigília-sono, foi sensivelmente metade do reportado na literatura.

Encontrámos uma interferência dos factores sexo, local do tumor primitivo, ECOG-PS e a presença de clusters. Pelo contrário, não se detectaram diferenças quanto à idade e presença de clusters. O cluster gastro-intestinal foi mais frequentemente identificado em mulheres e em doentes sem cancro do pulmão. Este resultado foi recentemente encontrado por outros grupos de investigação.^{80,118} Muitos doentes enquanto com ECOG > 2 tiveram os clusters perturbação do sono e neuro-psicológico, o que sugere que estes clusters contribuem para a deterioração funcional dos doentes com cancro avançado. Outros estudos de investigação encontraram outros factores com interferência no desenvolvimento de clusters, como a acumulação de líquido, sofrimento psicológico e metástases ósseas, e não estes aqui descritos.⁶⁸ Admitimos que os próprios factores que influenciem a formação de clusters também variam com a evolução da doença, e de facto, os factores identificados em doença oncológica precoce são a utilização de quimioterapia, o sofrimento psicológico e o sofrimento psicológico.⁸⁰

Medicação

Corticoesteróides

Os esteróides são prescritos extensivamente em doentes com neoplasia avançada por inúmeras indicações, tais como efeito analgésico, terapia hormonal, compressão medular, metastização cerebral com edema peri-lesional, e também para estimular o apetite e bem estar, baseado em estudos em doentes oncológicos, comparativamente a placebo.¹¹⁹ Apesar disso, a sua utilização relativamente limitada entre Oncologistas, onde apenas 25 a 30% refere esta como

uma opção terapêutica em doentes com cancro avançado.¹²⁰ Pelo contrário até 50% dos doentes em CP recebe esteróides na fase final de vida.¹¹⁷ Das várias opções, a dexametasona é o corticoide mais usado, pela sua semi-vida prolongada e porque os estudos em doentes com cancro avançado utilizam maioritariamente este fármaco. No presente trabalho, apenas um terço (34%) dos doentes estavam medicados com corticosteróides, o que parece confirmar a tendência de prescrição entre os Oncologistas clínicos. Suspeitamos que, apesar das recomendações em CP a favor da sua utilização, a falta de estudos sobre a eficácia a longo-termo e segurança – pelos conhecidos efeitos adversos – justifique este número relativamente baixo de prescrições.

Benzodiazepinas

Este grupo farmacológico, embora usado extensivamente nos últimos 20 anos, está actualmente sujeito a um maior controlo, devido ao seu potencial para agravar um eventual síndrome confusional, sonolência, aumentar o número de quedas e dependência.¹²¹ São relativamente limitados o número de publicações sobre práticas de prescrição em CP, mas a sua prescrição variará entre 39% e 82%, de acordo com o contexto ambulatorio ou internamento numa Unidade de CP, respectivamente.^{122,123} Na nossa população, eles foram prescritos em cerca de 44% dos doentes, em que mais de dois terços (72%) foram em contexto de internamento. Este dado vem ao encontro de outros estudos que afirmam ser mais provável prescrever benzodiazepinas em doentes que necessitam de internamento, e que esta prescrição é inversamente proporcional ao tempo restante de vida, o que em parte se deve a um descontrolo sintomatológico que acompanha a fase final de vida.¹²⁴ Por outro lado, em quase metade dos casos (46%), foram prescritos analgésicos opióides ou neurolépticos, para além das benzodiazepinas. Tem sido sugerido que aos doentes mais jovens têm maior probabilidade de serem prescritos benzodiazepinas, medicação opióide e em doses mais altas, bem como

anti-psicóticos. Nos nossos doentes poli-medicados, a mediana de idades foi de 68 anos (38-90), ligeiramente abaixo da mediana de idades de toda a coorte. Esta observação parece ser consistente com o facto que, em geral, existe maior dificuldade em lidar com o descontrolo sintomático em doença avançada, o que conduz a um maior número de prescrições, nesta faixa etária.¹²⁴ De resto, os resultados do presente trabalho não são completamente inequívocos nesse sentido.

Neurolépticos

Esta classe de fármacos tem sido utilizada no controlo sintomático dos doentes oncológicos, nos últimos 30 anos, através do bloqueio dos receptores dopaminérgicos (D2), que inclui a área postrema e zona de “gatilho” no tronco cerebral. Pela sua acção farmacológica, tem efeito anti-colinérgico, anti-emético e anti-psicótico.¹²⁵ Cerca de 18% dos doentes tinham prescrito um fármaco deste grupo, sendo que a maioria foi prescrito em regime de internamento (78%). Considerado como um eficaz anti-emético para náusea refractária aos fármacos convencionais, e sendo a primeira linha de tratamento do delirium nestes doentes, é natural pensar que a resolução destes casos requer muitas vezes o internamento dos doentes.¹²⁶ Neste caso, e porque foi excluída a presença de síndrome confusional agudo, tal facto justifica a utilização destes fármacos em apenas um quinto dos nossos doentes.

Analgésicos

A dor moderada a intensa é frequente e afecta entre 70 a 80% dos doentes com neoplasia avançada.¹²⁷ Apesar das inúmeras publicações sobre a utilização dos opióides, é importante enfatizar que na maioria dos países, os opióides são usados menos vezes que o recomendado.¹²⁸ Em muitos contextos, tal deve-se entre outras coisas a (1) crenças não científicas, medos e preconceitos (2) dificuldades e desigualdades no acesso aos cuidados de

saúde.¹²⁹

Neste estudo, a maioria dos doentes (61%) reportou um nível clinicamente significativo de dor ($EN > 2$) e 42% dos doentes reportaram dor moderada/intensa, apesar de mais de metade da população ter prescrito analgésicos não opióides (57%) e opióides (54%). Numa análise do sub-grupo de doentes com metastização hepática, a prevalência de dor intensa/muito intensa ($\geq 6/10$) foi de 19.5% apesar de 68.8% destes doentes ter analgesia opióide prescrita.⁹² Estes resultados mostram que ainda existe espaço para melhoria no controlo analgésico dos doentes oncológicos.

Laxantes

Por fim, os laxantes foram o último grupo farmacológico cuja prescrição foi registada de forma sistemática. A obstipação é um problema comum em doentes com cancro avançado e com potencial para causar considerável sofrimento não só pelo sofrimento físico mas também pela preocupação psicológica que pode originar.^{2,130} São várias as causas de obstipação, das quais se destaca a causa farmacológica, em especial a terapêutica opióide. Em geral, a obstipação deve ser prevenida nos doentes medicados com opióides ou anti-colinérgicos, bem como nos doentes pouco activos ou com reduzida ingestão de fibras ou líquidos. Dito isto, é interessante constatar que mais de metade dos doentes (54%) continuou a reportar a sua obstipação como significativa (3 ou mais na escala Likert), apesar de medicados com alguma forma de laxante. Do grupo de doentes obstipado, a maioria estava medicado com opióides (68%), o que vem reforçar a ideia da necessidade de uma abordagem preventiva e mais eficaz com a utilização destes fármacos. Apesar disso, a utilização de laxantes em CP carece de estudos randomizados e é baseada na experiência clínica de cada grupo ou região.¹³⁰

Anti-eméticos

As náuseas e vômitos são sintomas distintos mas muito frequentes em doentes com cancro avançado, com uma prevalência estimada em 70%, e que parece aumentar com a progressão da doença.¹³¹ A abordagem farmacológica requer o domínio dos diferentes centros e vias de emese, e são vários as armas terapêuticas à disposição. Destacamos os antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida), prócinéticos (domperidona), inibidores do receptor 5-HT3 (ondansetron), ansiolíticos (benzodiazepinas), corticosteróides, e neurolépticos.³ Por uma questão de simplificação, considerámos neste grupo os seguintes fármacos: metoclopramida, domperidona e ondasetron; uma vez que os outros fármacos estão incluídos noutros grupos, embora com efeito anti-emético, como referido. Foi prescrito um anti-emético em 43% dos casos, sendo que, em aproximadamente um terço dos casos (35%), o doente estava também medicado com um corticóide.

Sintomas, CS e sobrevivência

Dos 19 sintomas avaliados, apenas a intensidade de 7 sintomas teve valor prognóstico. Nestes, uma sintomatologia mais intensa significou um prognóstico mais curto (tabela 9). Num outro trabalho, o cansaço, sonolência, falta de apetite, e falta de bem-estar tinham sido já identificados como aqueles com uma maior prevalência ou relativamente estáveis (mas com uma frequência de 33%) à medida que nos aproximamos do fim de vida dos doentes.¹⁷ Já noutro estudo, o cansaço, boca seca e obstipação foram os sintomas mais frequentes e com tendência de subida de frequência nos últimos dias de vida dos doentes. Também aqui, a depressão apesar de ter diminuído de prevalência ao longo do tempo, manteve-se presente em mais de terço dos casos (38,6%).¹⁸

Não deixa de ser interessante verificar que, dos sintomas com impacto no prognóstico, a maioria pertence aos clusters identificados neste trabalho. O cansaço, depressão e falta de bem-estar fazem parte do cluster neuro-psicológico. A sonolência pertence ao cluster padrão de sono; a boca seca pertence ao cluster gastro-intestinal. Apenas os sintomas perda de peso e a obstipação constituem sintomas independentes.

De todos os estudos que examinaram a relação entre CS e sobrevivência, a maioria usou clusters de doentes (baseado na probabilidade dos doentes apresentarem um determinado cluster). Esta abordagem é útil para identificar grupos de doentes com maior risco de morte. Todavia, não consegue detectar factores independentes de prognóstico.⁸⁷ Tanto quanto sabemos, o nosso estudo é o segundo na população não-americana, que examinou o efeito dos múltiplos CS na sobrevivência global dos doentes oncológicos.⁸⁰ Ficou evidente que os tratamentos oncológicos prévios não interferiram no perfil de clusters identificados (tabela 10). Podemos dizer com segurança que o intervalo de tempo mediano de 41 dias foi suficiente para anular o potencial efeito da toxicidade dos diferentes tratamentos de quimioterapia e terapêuticas alvo na intensidade sintomática reportada.

De entre os 4 clusters reportados, identificámos uma associação entre os clusters neuro-psicológico e desconforto oral com sobrevivência. A presença destes 2 clusters foi predictor de pior prognóstico. O impacto de sintomas como o síndrome anorexia-caquexia (integrado no cluster neuro-psicológico pelos sintomas cansaço e perda de apetite) enquanto indicadores de pior prognóstico em doentes com cancro, não surpreende. O facto de muitos sintomas neste cluster terem sido individualmente e em conjunto associados a pior prognóstico, leva a considerar os doentes com esta combinação - mais cansados, deprimidos e com baixos níveis de bem-estar – com um impacto fortemente negativo no seu prognóstico.

O racional para a associação observada entre o cluster desconforto oral e aumento da mortalidade precisa de ser explorado. Como já referido, a dificuldade na deglutição é frequentemente observada em doentes com neoplasia da cabeça e pescoço e esófago, mas também naqueles com fraqueza ou cansaço generalizados, e menor capacidade na utilização dos músculos envolvidos na deglutição. Apesar de não pertencerem ao mesmo grupo, a elevada prevalência de doentes com cansaço, perda de apetite, boca seca e disfagia leva-nos a teorizar que por serem sintomas que surgem frequentemente no final de vida dos doentes oncológicos, estão associados a mau prognóstico.

Limitações do estudo

Existem algumas considerações que importa fazer aquando da análise dos dados. A primeira e talvez mais evidente foi a dificuldade de inclusão dos doentes, que se traduziu num tempo de recrutamento demasiado longo. Este é um problema conhecido e recorrente nos projectos de investigação em fim de vida, onde a elevada taxa de mortalidade, sintomatologia complexa e exaustão física, leva a uma inadequada inclusão nos estudos científicos.¹³² Os critérios de inclusão deste estudo, concretamente a suspensão de tratamento oncológico, levaram a que a sobrevivência mediana dos doentes após a sua inclusão tenha sido inferior a 6 semanas. Por outras palavras, a probabilidade de viver um mês após a aplicação do questionário é pouco mais de 50% (55%). Neste contexto, o papel exacto da quimioterapia na fase final de vida é um assunto complexo. Com a maior disponibilidade e melhor tolerância à quimioterapia, é extremamente importante ter em consideração o seu potencial benefício.¹⁰⁹ Como também já foi referido, com um intervalo de tempo reduzido entre o último tratamento oncológico e a sua inclusão no estudo, o descontrolo sintomático que os doentes apresentaram pode dever-se à doença em si, bem como à toxicidade relacionada com os tratamentos. Reconhecendo este factor, avaliámos o efeito da presença de tratamento oncológico prévio nos CS e

sobrevivência global. Com 6 semanas de tempo mediano entre último tratamento e início do estudo, admitimos que o tratamento prévio interferiu de forma não significativa na sobrevivência da população.

Foi utilizado um instrumento composto por uma escala validada em doentes oncológicos (ESAS-r) e em processo de validação em português, e por mais 10 sintomas, que considerámos clinicamente relevantes. É interessante pensar que destes últimos, 60% foram incluídos nos clusters identificados. No entanto, a ausência de validação para a língua portuguesa da escala de Likert para estes sintomas pode limitar os resultados. Para minimizar esta limitação, procurámos sinónimos que facilitassem a sua compreensão, como no caso das insónias (=dificuldade em adormecer) ou emagrecimento (=perda de peso).

Como já foi referido anteriormente, existem algumas características da coorte em estudo que a podem tornar específica, e não representativa da população oncológica Portuguesa. A inclusão de doentes de um único Centro Hospitalar, em que a maioria (64%) estava em regime de internamento nos diferentes departamentos do HSAC, pode constituir uma limitação às conclusões a tirar deste estudo. Também a diferente representação de alguns tumores primários, como é o caso dos hepatocarcinomas, é outro desses exemplos. Seria ideal a avaliação de uma coorte com um número limitado de tumores primários e/ou locais de metastização e comparar esses resultados com os obtidos no presente trabalho.

Apesar dos conhecidos efeitos de alguns factores em Oncologia (incluindo o nível educacional da população, o tabaco e obesidade), decidimos não analisar os seus efeito na sobrevivência dos doentes, uma vez que se trata de uma coorte de doentes com múltiplos tumores sólidos, com efeitos distintos e não passíveis de ser controlados.

Metodologicamente, uma razão que justifica as diferenças encontradas nos clusters

identificados nos estudos é a falta de critérios comuns para a inclusão de sintomas em clusters. No nosso estudo, definimos claramente um factor de carga de 0.4 como valor mínimo. Em outros estudos, este valor ou não é referido ou é encontrado posteriormente em análises *post-hoc* com diferentes resultados. A definição de critérios comuns permite a comparação de resultados entre Investigadores e estudos. Também não foi realizada uma análise multivariada, pelo que os factores associados a pior prognóstico identificados na análise univariada, não foram confirmados pelo teste de regressão. Apesar disso, o baixo resultado do valor *p* nas diferenças observadas nas curvas de sobrevivência (teste *log-rank*) nos factores PS, local do questionário, PCR no soro, e analgesia opióide aumentam o significado clínico destes factores.

Por fim, e como tivemos oportunidade de referir previamente, um estudo transversal não permite dar informações sobre a consistência dos CS ao longo do tempo. Reconhecendo esta limitação, e partindo dos resultados deste trabalho, foi nosso objectivo propor um segundo estudo que avalie os CS ao longo de 4 semanas, com mesmos critérios de inclusão e mesmo instrumento de medida dos sintomas. Este estudo, desejamos, permitirá responder a mais algumas questões sobre CS em doentes em fim de vida.

Conclusões

A prevalência dos sintomas nos doentes com cancro avançado é, sem surpresa, excessivamente elevada e causadora de sofrimento físico e psicológico, o que justifica uma abordagem agressiva. Estes mais frequentemente incluem o cansaço, perda de peso e boca seca.

Quatro clusters de sintomas estão presentes no final de vida dos doentes com cancro avançado. Os sintomas neuro-psicológicos foram predominantes nestes clusters. Ao invés, sintomas

como dispneia, obstipação, perda de peso, sudorese e perda de memória, embora frequentes, mantiveram-se independentes de outros.

O tempo entre o fim dos tratamentos oncológicos e morte foi inferior a 6 semanas, o que vem confirmar o contacto tardio dos doentes com a Medicina Paliativa por um lado, e a suspensão tardia dos tratamentos oncológicos, por outro.

A intensidade de vários sintomas teve valor prognóstico individualmente. Não deixa de ser interessante verificar que a maioria destes pertencem aos clusters identificados neste trabalho. A presença dos clusters neuro-psicológico e desconforto oral foi predictora de pior prognóstico, com elevado significado clínico. Por este motivo, o fenómeno de agrupamento (clustering) parece ter implicações importantes na avaliação clínica de rotina nestes doentes, na metodologia da investigação em sintomas e no conhecimento da história natural do cancro avançado.¹¹⁸

Muito está ainda por conhecer e investigar nesta área. Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo publicado em doentes portugueses. A identificação dos clusters neste trabalho permite orientar projectos futuros na procura de conhecimento sobre a fisiopatologia e etiologia dos sintomas, priorização da farmacologia sintomática e identificação de tratamentos que ajudam a controlar mais do que um sintoma. Em última análise, desejamos contribuir para otimizar a qualidade de vida dos doentes com neoplasia avançada.

Referências bibliográficas

1. Cuidados Paliativos. O que são? 2014. (Accessed Dezembro 2014, 2014, at <http://www.apcp.com.pt/cuidadospaliativos/oquesao.html>.)
2. Barbosa A NI. Manual de Cuidados Paliativos. 4a Edição. 4a ed. Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; 2012.
3. Bruera E. Palliative Care. In: Bruera E EA, ed. The MD Anderson Supportive and Palliative Care Handbook. 4th edition ed. Houston, Texas 2008.
4. Saxena S, Carlson D, Billington R, Orley J. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Quality of life Research* 2001;10:711-21.
5. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2004:17-21.
6. Kjaer TK, Johansen C, Ibfelt E, et al. Impact of symptom burden on health related quality of life of cancer survivors in a Danish cancer rehabilitation program: A longitudinal study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2011;50:223-32.
7. Fan G, Filipeczak L, Chow E. Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2007;14:173-9.
8. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer* 2000;88:1175-83.
9. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 1994;3:183-9.
10. Cleeland CS, Sloan JA. Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes (ASCPRO): searching for standards. *Journal of pain and symptom management* 2010;39:1077-85.
11. Cleeland CS, Sloan JA, Cella D, et al. Recommendations for including multiple symptoms as endpoints in cancer clinical trials: a report from the ASCPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force. *Cancer* 2013;119:411-20.
12. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, et al. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:1459-73.
13. Stromgren AS, Groenvold M, Pedersen L, Olsen AK, Sjogren P. Symptomatology of cancer patients in palliative care: content validation of self-assessment questionnaires against medical records. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2002;38:788-94.

14. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2000;8:175-9.
15. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. Symptom Prevalence Group. *Journal of pain and symptom management* 1996;12:3-10.
16. Richardson LA, Jones GW. A review of the reliability and validity of the Edmonton Symptom Assessment System. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2009;16:55.
17. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:1151-8.
18. Conill C, Verger E, Henriquez I, et al. Symptom prevalence in the last week of life. *Journal of pain and symptom management* 1997;14:328-31.
19. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *Journal of pain and symptom management* 2007;34:94-104.
20. Yesilbalkan OU, Okgun A. Patients' self reports and caregivers' perception of symptoms in Turkish cancer patients. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 2010;14:119-24.
21. Gagnon B, Lawlor PG, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Bruera ED. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 2001;22:826-33.
22. Fler J, Sleijfer D, Hoekstra H, Tuinman M, Klip E, Hoekstra-Weebers J. Objective and subjective predictors of cancer-related stress symptoms in testicular cancer survivors. *Patient education and counseling* 2006;64:142-50.
23. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2013;9:63-75.e2.
24. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2012;5:349-58.
25. Sachs GA, Shega JW, Cox-Hayley D. Barriers to excellent end-of-life care for patients with dementia. *Journal of general internal medicine* 2004;19:1057-63.

26. McCarthy M, Addington-Hall J, Altmann D. The experience of dying with dementia: a retrospective study. *International journal of geriatric psychiatry* 1997;12:404-9.
27. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP, McArthur-Miller D, Folks DG, Potter JF. Disagreement in the reporting of depressive symptoms between patients with dementia of the Alzheimer type and their collateral sources. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 1998;6:308-19.
28. McCormick WC, Kukull WA, van Belle G, Bowen JD, Teri L, Larson EB. Symptom patterns and comorbidity in the early stages of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1994;42:517-21.
29. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:1897-904.
30. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52:1681-7.
31. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: texto revisado (DSM-IV-TR): Artmed; 2002.
32. Lawlor PG, Fainsinger RL, Bruera ED. Delirium at the end of life: critical issues in clinical practice and research. *Jama* 2000;284:2427-9.
33. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Archives of internal medicine* 2000;160:786-94.
34. Bruera E, Fainsinger RL, Miller MJ, Kuehn N. The assessment of pain intensity in patients with cognitive failure: a preliminary report. *Journal of pain and symptom management* 1992;7:267-70.
35. Bruera E EA. Delirium. In: Center MAC, ed. *The MD Anderson Supportive and Palliative Care Handbook*. Fourth ed. Houston, Texas 2008.
36. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1975;23:433-41.
37. Hjermstad M, Loge JH, Kaasa S. Methods for assessment of cognitive failure and delirium in palliative care patients: implications for practice and research. *Palliative medicine* 2004;18:494-506.
38. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 1975;12:189-98.
39. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47:1061-7.

40. Hancock P, Larner AJ. Test Your Memory test: diagnostic utility in a memory clinic population. *International journal of geriatric psychiatry* 2011;26:976-80.
41. Garcia C. Doença de Alzheimer, problemas do diagnóstico clínico. Repositório da Universidade Lisboa: Universidade de Lisboa; 1984.
42. Martínez dIJ, Dueñas HR, Onís VM, Aguado TC, Albert CC, Luque LR. [Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age]. *Medicina clinica* 2001;117:129-34.
43. White L, Katzman R, Losonczy K, et al. Association of education with incidence of cognitive impairment in three established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47:363-74.
44. Jacinto AF. Alterações cognitivas em pacientes idosos atendidos em ambulatório geral de clínica médica: Universidade de São Paulo; 2008.
45. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Revista de saúde pública* 2006;40:712-9.
46. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine* 1990;113:941-8.
47. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *Journal of pain and symptom management* 1997;13:128-37.
48. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. *World journal of psychiatry* 2012;2:58-70.
49. Kendell R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revised (DSM-III-R). *American Journal of Psychiatry* 1988;145:1301-2.
50. O'keeffe ST. Rating the severity of delirium: the Delirium Assessment Scale. *International journal of geriatric psychiatry* 1994;9:551-6.
51. Sampaio FMC, Sequeira CAdC. Tradução e validação do Confusion Assessment Method para a população portuguesa. *Revista de Enfermagem Referência* 2013:125-34.
52. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ (Clinical research ed)* 2001;322:1357-60.
53. Paiva CE, Barroso EM, Carneseca EC, et al. A critical analysis of test-retest reliability in instrument validation studies of cancer patients under palliative care: a systematic review. *BMC medical research methodology* 2014;14:8.
54. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of palliative care* 1991;7:6-9.

55. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:365-76.
56. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1994;30a:1326-36.
57. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634-46.
58. Pais-Ribeiro J, Pinto C, Santos C. Validation study of the portuguese version of the QLQ-C30-V3. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2008;9:89-102.
59. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS, Thaler HT. The memorial symptom assessment scale short form (MSAS-SF). *Cancer* 2000;89:1162-71.
60. Vieira D. Validação da Versão Portuguesa do Questionário SWAL-QoL em Doentes com Patologia Oncológica da Cabeça e Pescoço. Porto: Universidade do Porto; 2010.
61. Rosenthal DI, Mendoza TR, Chambers MS, et al. Measuring head and neck cancer symptom burden: the development and validation of the M. D. Anderson symptom inventory, head and neck module. *Head & neck* 2007;29:923-31.
62. Ferreira KASL, William Júnior WN, Mendonza TR, et al. Tradução para a língua portuguesa do MD Anderson Symptom Inventory-head and neck module (MDASI-H&N). *Rev bras cir cabeça pescoço* 2008;37:109-13.
63. Cummings G, Biondo PD, Campbell D, et al. Can the global uptake of palliative care innovations be improved? Insights from a bibliometric analysis of the Edmonton Symptom Assessment System. *Palliative medicine* 2011;25:71-82.
64. Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C, Johnson L, Myers J, Strasser F. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. *Journal of pain and symptom management* 2011;41:456-68.
65. Watanabe SM, Nekolaichuk CL, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement. *Psycho-oncology* 2012;21:977-85.
66. Tavares F. Validação de um sistema de avaliação de sintomas em português. Workshop de Investigação em Cuidados Paliativos. Aula Magna Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa 2014.
67. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in

- palliative care. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2006;42:55-64.
68. Tsai JS, Wu CH, Chiu TY, Chen CY. Significance of symptom clustering in palliative care of advanced cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 2010;39:655-62.
 69. Dodd MJ, Miaskowski C, Lee KA. Occurrence of symptom clusters. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2004:76-8.
 70. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncology nursing forum* 2001;28:465-70.
 71. Hadi S, Zhang L, Hird A, de Sa E, Chow E. Validation of symptom clusters in patients with metastatic bone pain. *Current oncology* (Toronto, Ont) 2008;15:211-8.
 72. Kim HJ, McGuire DB, Tulman L, Barsevick AM. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer nursing* 2005;28:270-82; quiz 83-4.
 73. Stiel S, Matthies DM, Seuss D, Walsh D, Lindena G, Ostgathe C. Symptoms and problem clusters in cancer and non-cancer patients in specialized palliative care-is there a difference? *Journal of pain and symptom management* 2014;48:26-35.
 74. Bender CM, Ergyn FS, Rosenzweig MQ, Cohen SM, Sereika SM. Symptom clusters in breast cancer across 3 phases of the disease. *Cancer nursing* 2005;28:219-25.
 75. Chen ML, Lin CC. Cancer symptom clusters: a validation study. *Journal of pain and symptom management* 2007;34:590-9.
 76. Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-93.
 77. Cao W, Li J, Hu C, et al. Symptom clusters and symptom interference of HCC patients undergoing TACE: a cross-sectional study in China. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2013;21:475-83.
 78. Chow E, Fan G, Hadi S, Wong J, Kirou-Mauro A, Filipczak L. Symptom clusters in cancer patients with brain metastases. *Clinical oncology* (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 2008;20:76-82.
 79. Molassiotis A, Wengstrom Y, Kearney N. Symptom cluster patterns during the first year after diagnosis with cancer. *Journal of pain and symptom management* 2010;39:847-58.
 80. Jimenez A, Madero R, Alonso A, et al. Symptom clusters in advanced cancer. *Journal of pain and symptom management* 2011;42:24-31.

81. Walsh D, Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. *Supportive care in cancer* 2006;14:831-6.
82. Cheung WY, Le LW, Zimmermann C. Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Supportive care in cancer* 2009;17:1223-30.
83. Dong ST, Butow PN, Costa DS, Lovell MR, Agar M. Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *Journal of pain and symptom management* 2014;48:411-50.
84. Kirkova J, Aktas A, Walsh D, Rybicki L, Davis MP. Consistency of symptom clusters in advanced cancer. *The American journal of hospice & palliative care* 2010;27:342-6.
85. Chen E, Khan L, Zhang L, et al. Symptom clusters in patients with bone metastases--a reanalysis comparing different statistical methods. *Supportive care in cancer* 2012;20:2811-20.
86. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. (Accessed November 28, 2014, at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.)
87. Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Supportive care in cancer* 2012;20:2837-43.
88. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363:733-42.
89. Mendoza TR. Impact of Symptom Burden on Survival in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Definitive Radiation Therapy. 52nd Annual ASTRO Meeting; 2010: International Journal Radiation Oncology.
90. Dev R, Hui D, Del Fabbro E, et al. Association between hypogonadism, symptom burden, and survival in male patients with advanced cancer. *Cancer* 2014;120:1586-93.
91. Wang XS, Shi Q, Lu C, et al. Prognostic value of symptom burden for overall survival in patients receiving chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:137-45.
92. Barata P TA, Filipe F, Gomes F, Ribeiro C, Oliveira S, Cardoso A, Custódio MP, Batarda L. A Intensidade de Dor nos Doentes com Metastização Hepática. 10o Encontros da Primavera; 2014 March 2014; Évora.
93. Matsuo K, Ahn EH, Prather CP, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Patient-reported symptoms and survival in ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer* 2011;21:1555-65.
94. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I. Symptom burden, survival and palliative care in advanced soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 2011;2011:325189.





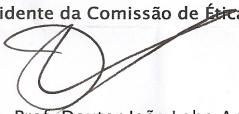
95. Steel JL, Kim KH, Dew MA, et al. Cancer-related symptom clusters, eosinophils, and survival in hepatobiliary cancer: an exploratory study. *Journal of pain and symptom management* 2010;39:859-71.
96. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Preventive medicine* 2007;45:247-51.
97. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5:649-55.
98. Fond G, Macgregor A, Attal J, et al. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. *Medical hypotheses* 2012;79:38-42.
99. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliative medicine* 2011;25:504-15.
100. Sittl R, Likar R, Nautrup BP. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clinical therapeutics* 2005;27:225-37.
101. Schug SA, Zech D, Dörr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *Journal of pain and symptom management* 1990;5:27-32.
102. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2011;48:155-70.
103. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010;60:277-300.
104. Indicators O. Education at a Glance 2008. Citeseer; 2008.
105. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 - Resultados Provisórios. In: Estatística INd, ed. Lisboa, Portugal 2011.
106. Manitta V, Zordan R, Cole-Sinclair M, Nandurkar H, Philip J. The symptom burden of patients with hematological malignancy: a cross-sectional observational study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42:432-42.
107. Cleeland CS, Williams LA. Symptom burden in hematologic malignancies. *Blood* 2014;123:3686-7.
108. Mort D. For Better, for Worse?: A Review of the Care of Patients who Died Within 30 Days of Receiving Systemic Anti-cancer Therapy: a Report by the National Confidential Enquiry Into Patient Outcome and Death (2008): National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death; 2008.
109. Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?". *The Journal of the American Association* 2008;299:2667-78.

110. Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 2006;24:1090-8.
111. Brundage MD, Feldman-Stewart D, Cosby R, et al. Cancer patients' attitudes toward treatment options for advanced non-small cell lung cancer: implications for patient education and decision support. *Patient education and counseling* 2001;45:149-57.
112. Fleishman SB. Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2004:119-23.
113. Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, et al. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. *Head & neck* 2001;23:317-21.
114. Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficorella C. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience. *Clinical neuropharmacology* 2010;33:179-80.
115. Kayacan O, Karnak D, Beder S, et al. Impact of TNF-alpha and IL-6 levels on development of cachexia in newly diagnosed NSCLC patients. *American journal of clinical oncology* 2006;29:328-35.
116. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *The oncologist* 2010;15:200-11.
117. Cleary JF. Are corticosteroids effective in all patients with cancer-related pain? *Journal of clinical oncology* 2014;32:3210-1.
118. Cheung WY, Le LW, Gagliese L, Zimmermann C. Age and gender differences in symptom intensity and symptom clusters among patients with metastatic cancer. *Supportive care in cancer* 2011;19:417-23.
119. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *Journal of clinical oncology* 2013;31:3076-82.
120. Hinkel J. NCCN survey identifies cancer-related fatigue as an area of need for education. 2009.
121. Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *European neuropsychopharmacology* 1999;9 Suppl 6:S399-405.
122. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *The Lancet Oncology* 2003;4:312-8.
123. Hoskin PJ, Hanks GW. The management of symptoms in advanced cancer: experience in a hospital-based continuing care unit. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1988;81:341-4.
124. Henderson M, MacGregor E, Sykes N, Hotopf M. The use of benzodiazepines in palliative care. *Palliative medicine* 2006;20:407-12.

125. Fisch MJ, Kim HF. Use of atypical antipsychotic agents for symptom control in patients with advanced cancer. *The journal of supportive oncology* 2004;2:447-52.
126. Hui D, Reddy A, Palla S, Bruera E. Neuroleptic prescription pattern for delirium in patients with advanced cancer. *Journal of palliative care* 2011;27:141-7.
127. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology* 2012;13:e58-68.
128. Ferreira MV. Prescrição de medicamentos opioides em Portugal. 2014.
129. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *Pain* 2013;154:2844-52.
130. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd003448.
131. Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *British medical bulletin* 2010;96:175-85.
132. Jordhoy MS, Kaasa S, Fayers P, Ovreness T, Underland G, Ahlner-Elmqvist M. Challenges in palliative care research; recruitment, attrition and compliance: experience from a randomized controlled trial. *Palliative medicine* 1999;13:299-310.

Anexos

Anexo 1: Documento de aprovação do projecto na Comissão de Ética do CHLN, EPE

   		
Presidente Prof. Doutor João Lobo Antunes (CHLN/FML)	Exmo. Senhor Dr. Pedro Miguel Coelho Barata Serviço de Oncologia Hospital de Santo António dos Capuchos Alameda de Santo António dos Capuchos 1169-050 LISBOA	
Vice-Presidente Profª. Doutora Maria Luísa Figueira (CHLN)		
Membros Prof. Doutor Carlos Calhaz Jorge (CHLN) Dra. Elisa Pedro (CHLN) Padre Fernando Sampaio (CHLN) Dra. Graça Nogueira (CHLN) Mestre Enfª. Isabel Côrte-Real (CHLN) Dr. Mário Miguel Rosa (CHLN) Prof. Doutor António Barbosa (FML) Prof. Doutor António Vaz Carneiro (FML) Prof. Doutor João Lavinha (FML) Prof. Doutor Manuel Villaverde Cabral (FML) Prof. Doutor José Barata Moura (FML) Profª. Doutora Maria Do Céu Rueff (FML)		
	Lisboa, 3 de Junho de 2013	
Assunto: Projecto de Investigação "Symptom clusters in Portuguese advanced cancer patients: a prospective study"		
Relator – Prof. Doutor António Vaz Carneiro		
Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe obteve, na reunião em 24 de Abril de 2013, parecer favorável da Comissão de Ética.		
Com os melhores cumprimentos,		
O Presidente da Comissão de Ética para a Saúde  Prof. Doutor João Lobo Antunes		
COMISSÃO DE ÉTICA CHLN/FML Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes Tel. – 21 780 54 05; Fax – 21 780 56 90 Av. Professor Egas Moniz 1649-035 LISBOA www.chln.pt		Alameda das Linhas de Torres, 117 1769-001 LISBOA Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 2

Anexo 2: Documento de aprovação do projecto na Comissão de Ética do CHLC,
EPE



CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE

APRECIAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

Nome do Projecto: *Quotus de San tona em chente Oncologia*

Refª 12/2013 Especialidade: *Oncologia Médica*

Investigador: *Dr. Pedro Barata* Do CHLC ☒ Externo ☐

Decisão do Conselho de Administração ☐

Director Clínico ☒

Aprovado ☒

Não Aprovado ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Obs.:

Parecer da Comissão de Ética

Favorável ☒

Não Favorável ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Recomendações:

Obs.:

Parecer do Centro de Investigação

Favorável ☐

Não Avaliado ☒

Não Favorável ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Recomendações:

Obs.:

Data *10/5/13*

O Conselho de Administração

O Director Clínico

Eduardo Gomes da Silva
EDUARDO GOMES DA SILVA
Director Clínico

Anexo 3: Consentimento informado para participação no estudo de investigação



ETIQUETA DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE

(se disponível)

CONSENTIMENTO ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE

A relação investigador-participante é baseada na confiança mútua. O CHLC, EPE dispõe de procedimentos que permitem salvaguardar os direitos de ambos.

O investigador obriga-se a informar o participante doente sobre a natureza da sua participação no estudo, potenciais vantagens e inconvenientes, podendo o participante aceitar ou não participar no estudo.

Área/Unidade: Cuidados Paliativos/Oncologia Médica

Título do estudo: Clusters de sintomas em Portugueses com doença oncológica avançada

Procedimentos principais: Este estudo analisa os conjuntos e associações de sintomas na população portuguesa com doença oncológica avançada.

A informação clínica será recolhida do processo clínico e será realizado um questionário de 19 perguntas. Este questionário leva aproximadamente 10 minutos a ser respondido na totalidade.

Confirmo que expliquei ao participante, aos progenitores ou ao seu representante legal, de forma adequada e inteligível, os procedimentos, assim como os potenciais riscos e inconvenientes, e que entreguei o folheto de informação complementar.

Assinatura do investigador:

Nº mec. |_|_|_|_|_| Cédula Profissional |_|_|_|_|_|

Data: |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|_|

A preencher pelo participante ou pelo seu representante legal

Declaro que me foram explicados de forma adequada e inteligível o objectivo e natureza da investigação e o(s) procedimento(s) a(os) que serei sujeito. Foram-me explicados potenciais riscos e inconvenientes do(s) procedimento(s) proposto(s), que foram por mim compreendidos e aceites, concordando em participar no estudo.

Participante:

Representante Legal*: Qualidade:

Assinatura: Documento:

Data: |_|_|. |_|_|. |_|_|_|_|_|

* O representante legal deverá fazer prova dos seus poderes para representar do participante

Anexo 4: Escala SPMSQP aplicada no momento da inclusão

Clusters de sintomas: estudo de investigação

QUESTIONÁRIO DE 1ª VEZ

Short Portable Mental Status Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ)

Instruções: Coloque as questões de 1-10 da lista e registre todas as respostas. Apenas faça a questão 4a se a pessoa não tiver telefone.

1. Qual é a data de hoje? ____ . ____ . ____ (mês . dia . ano)
2. Que dia da semana é hoje? _____|
3. Qual é o nome deste lugar? _____
4. Qual é o seu número de telefone? _____
- 4a. Qual é a sua morada ? _____
5. Quantos anos tem? _____
6. Quando nasceu? _____
7. Quem é o Presidente da República actualmente? _____
8. Quem foi o Presidente anterior? _____
9. Qual o nome completo da sua mãe? _____
10. Subtraia 3 a 20 e continue a subtrair menos 3 a cada número novo, até ao mais baixo.

Pontuação:*

0-2 erros: funcionamento mental normal;

3-4 erros: defeito cognitivo ligeiro;

5-7 erros: defeito cognitivo moderado;

8 ou mais erros: defeito cognitivo grave

NOTA:

EXCLUIR os doentes que tiverem:

mais de 4 erros para um indivíduo analfabeto;

mais de 3 erros para um indivíduo com a instrução básica

mais de 2 erros para um indivíduo com instrução superior

Anexo 5: Método Confusão Mental (CAM) aplicada no momento da inclusão

Clusters de sintomas: estudo de investigação

Método de Avaliação de Confusão Mental

1) Início agudo

Há evidência de uma mudança aguda do estado mental de base do paciente? ()

2) Distúrbio da atenção

2.A) O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito? ()

- Ausente em todo o momento da entrevista ()
- Presente em algum momento da entrevista, porém de forma leve ()
- Presente em algum momento da entrevista, de forma marcante ()
- Incerto ()

2.B) Se presente ou anormal, este comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade? ()

- Sim ()
- Não ()
- Incerto ()
- Não aplicável ()

2.C) Se presente ou anormal, descreva o comportamento: ()

3) Pensamento desorganizado

O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversação dispersiva ou irrelevante, fluxo de ~~idéias~~, pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível de assunto? ()

4) Alteração do nível de consciência

Em geral, como você classificaria o nível de consciência do paciente?

- Alerta (normal) ()
- Vigilante (~~hiperalerta, hipersesível~~ a estímulos ambientais, assustando-se facilmente) ()
- Letárgico (sonolento, facilmente acordável) ()
- Estupor (dificuldade para despertar) ()
- Coma ()
- Incerto ()

5) Desorientação

O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado, ou tendo noção errada da hora do dia? ()

6) Distúrbio (prejuízo) da memória

O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, tais como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital, ou dificuldade para se ~~lembrar~~ de instruções? ()

7) Distúrbios de percepção

O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, como por exemplo alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)? ()

8) Agitação psicomotora

Parte 1 - Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, tais como ~~agitação, beliscar~~ de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e frequente de posição? ()

Retardo psicomotor

Parte 2 - Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo, ou lentidão exagerada de movimentos? ()

9) Alteração do ciclo sono-vigília

O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia ~~nocturna~~? ()

O diagnóstico de ~~delirium~~ requer a presença de 1 e 2 e (3 ou 4).

Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 1



Clusters de sintomas: estudo de investigação

Nome (iniciais): _____ QUEST Nº: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

Sexo: Mas. ☐ ~~Fem.~~ ☐

Nível de escolaridade: Analfabeto ☐ Básico ☐ Secundário ☐ Médio ☐
Superior ☐

Estado civil: Solteiro ☐ Casado/União de facto ☐ Divorciado/Separado ☐
Viúvo ☐ Outro ☐

Agregado familiar: Vive só ☐ Vive com ~~cônjuge~~ ☐
Vive com ~~cônjuge~~ e terceiros ☐ Vive com terceiros ☐

Cuidador: Familiar ☐ Vizinhos ☐ Motivo de referência aos CP:
~~Insituição~~ ☐ Outros ☐ Descontrolo sintomático ☐
Sofrimento psicológico ☐
Outro ☐ Qual? _____

Profissão: _____ (antes da reforma)

Local Questionário: Ambulatório ☐ Internamento ☐

Faça um círculo no grau respectivo:

Grau	ECOG
0	Activo, sem limitação funcional
1	Independente nas actividades do dia-a-dia; actividade física intensa com limitação
2	Ambulatório; deambula >50% do dia, independente mas com limitação na actividade diária
3	Confinado a cama ou cadeirão >50% do dia,
4	Acamado e dependente de cuidados de terceiros
5	Morto

Motivo internamento:
Agravamento estado geral pelo tumor ☐
Intercorrência infecciosa ☐
outro ☐

Diagnóstico: _____

Data Dx: __/__/__ Data ~~metastização~~ (IV) __/__/__

Local M1: _____ PCR soro (mg/L): _____

Data última QT/RT: __/__/__ Dose de ~~Opióides~~: _____

Data falecimento: __/__/__ Medicação habitual:

~~Anti-eméticos~~ ☐ Ansiolíticos ☐ ~~Corticoterapia~~ ☐
~~Laxantes~~ ☐ Analgésicos Não-Opióides ☐ Neurolépticos ☐

Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 2



Clusters de sintomas: estudo de investigação

Por favor diga o número que melhor descreve como sente neste momento:

Sem Dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior dor possível
Sem cansaço (Cansaço = falta de energia)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior cansaço possível
Sem Sonolência	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior sonolência possível
Sem náusea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior náusea possível
Apetite normal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior falta de apetite possível
Sem Falta de ar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior Falta de ar possível
Sem depressão (Depressão = sentir-se triste)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior depressão possível
Sem ansiedade	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior ansiedade possível
Bem estar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior mal estar possível

Por favor diga qual a frequência de cada um dos seguintes sintomas:

Vómitos	1 Nenhum	2 um pouco	3 alguns	4 muitos	5 o máximo possível
Obstipação	1 Nenhuma	2 um pouco	3 alguma	4 muito	5 o máximo possível

Anexo 6: Questionário do projecto de investigação – página 3



Clusters de sintomas: estudo de investigação

Perda de peso **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

Disfagia **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

(Disfagia = dificuldade em engolir)

Boca seca **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

Soluços **1** **2** **3** **4** **5**
 nenhuns um pouco alguns muitos o máximo possível

Sudorese **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

(Sudorese = transpiração)

Insónias **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco algumas muito o máximo possível

(Insónias = dificuldade em adormecer)

Perturbação do sono **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

Perda de memória **1** **2** **3** **4** **5**
 Nenhuma um pouco alguma muito o máximo possível

Data _____ Hora _____

Este questionário foi preenchido por (assinalar uma):

☐ Doente

☐ Profissional de Saúde

☐ Cuidador